

**Aus dem
Institut für Parasitologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig**

**Kokzidien des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) – Verlauf natürlicher
Infektionen bei Boden- und Käfighaltung in einer Versuchstiereinheit**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig**

**Vorgelegt von
Torsten Kühn
aus Lüneburg**

Leipzig 2003

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Gotthold Gäbel

Betreuer: Prof. Dr. Arwid Dauschies

Gutachter: Prof. Dr. Arwid Dauschies, Institut für Parasitologie der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Leipzig
Prof. Dr. Gottfried Alber, Institut für Immunologie der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Leipzig
Dr. PhD Pierre Coudert, Station de pathologie aviaire et parasitologie, Institut National de la Recherche Agronomique, Nouzilly (Frankreich)

Tag der Verteidigung: 10. November 2003

den Dembos
und Donaths

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungen	v
1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	2
2.1 Überblick über Kokzidien des Kaninchens.....	2
2.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten des Verdauungstrakts von Kaninchen	2
2.3 Endogene Entwicklung	5
2.3.1 Allgemeiner Entwicklungszyklus von Darmkokzidien des Kaninchens	5
2.4 Exogene Entwicklung, Sporulation	10
2.5 Morphologische Auswirkungen der Darmkokzidiose	12
2.6 Auswirkungen einer Kokzidieninfektion auf den Stoffwechsel.....	12
2.7 Immunität gegen Kokzidien	15
2.7.1 Jugendresistenz säugender Kaninchen	17
2.7.2 Antikörper bei Kokzidieninfektionen	18
2.7.3 Zellvermittelte Immunität gegen Kokzidien	21
2.8 Biologische Eigenschaften von Kokzidien des Kaninchens	27
2.8.1 Vermehrungspotential	27
2.8.2 Morphologie, Entwicklung und Pathogenität der einzelnen Kokzidienspezies	28
<i>Eimeria intestinalis</i> , CHEISSIN 1948	30
Frühreife Linie von <i>Eimeria intestinalis</i> , INRA 87.20.....	30
<i>Eimeria flavescens</i> , MAROTEL und GUILHON 1941	31
<i>Eimeria irresidua</i> , KESSEL und JANKIEWICZ 1931	32
<i>Eimeria magna</i> , PÉRARD 1925	32
Frühreife Linie von <i>Eimeria magna</i> , INRA 89.04.....	33

<i>Eimeria media</i> , KESSEL 1929.....	33
Frühreife Linie von <i>Eimeria media</i> , INRA 91.31.....	34
<i>Eimeria piriformis</i> , KOTLAN und POSPESCH 1934.....	35
<i>Eimeria exigua</i> , YAKIMOFF 1934.....	35
<i>Eimeria perforans</i> (LEUCKART 1879), SLUITER und SWELLENGREBEL 1912.....	35
<i>Eimeria vej dovskyi</i> , PAKANDL 1988.....	36
<i>Eimeria coecicola</i> , CHEISSIN 1947.....	36
<i>Eimeria stiedai</i> (LINDEMANN 1865), KISSKALT und HARTMANN 1907.....	37
2.8.3 Differentialdiagnose, Stämme und Vorkommen.....	37
2.8.4 Oozystenausscheidung und Gewichtsentwicklung bei Reinfektionen.....	39
2.8.5 Zusammenwirken von Kokzidien mit anderen Erregern.....	41
2.9 Prophylaxe und Therapie.....	43
2.9.1 Unterbrechung des Vermehrungszyklus, Desinfektionsverfahren	43
2.9.2 Gebräuchliche Antikokzidia	44
2.9.2.1 Sulfonamide und Mischungen.....	44
2.9.2.2 Chinolone	45
2.9.2.3 Pyrimidin- und Pyridinderivate sowie Mischungen.....	45
2.9.2.4 Nitrofurane	46
2.9.2.5 Ionophore Polyäther	47
2.9.2.6 Triazinderivate.....	49
2.9.2.7 Guanidinderivate.....	50
2.9.2.8 Praktische Anwendung von Antikokzidia bei Kaninchen.....	51
2.9.3 Verfahren zur kokzidienfreien Aufzucht von Kaninchen	52
2.9.4 Vakzine	53
3. Tiere, Material und Methoden.....	57
3.1 Rasse, Herkunft und Hygienestatus der untersuchten Kaninchen.....	57

3.2	Haltungsformen in der Versuchstierhaltung der Ciba Geigy AG	59
3.3	Untersuchungsgruppen, Untersuchungsintervalle und Gewinnung der Kotproben.....	64
3.4	Weitere Daten und Parameter	68
3.5	Aufbereitung der Kotproben	69
3.6	Qualitative Bestimmung von Kokzidien im Kot.....	70
3.7	Oozystenzählung	71
3.8	Qualitative und quantitative Bestimmung von <i>E. coli</i> im Kot.....	72
3.9	Statistik.....	72
4.	Ergebnisse.....	75
4.1	Ergebnisse der Untersuchungen auf Kokzidien.....	75
4.1.1	Ergebnisse der Voruntersuchungen	75
4.1.2	Ergebnisse der Statusuntersuchungen (Züchter)	76
4.1.3	Ergebnisse der Eingangsuntersuchungen	76
4.1.4	Ergebnisse der Hauptuntersuchungen	77
4.1.5	Gegenüberstellung der Ergebnisse von Eingangs- und Hauptuntersuchungen.....	81
4.2	Physiologische Daten.....	83
4.3	Klinische Beobachtungen und Sektionsergebnisse	86
4.4	Ergebnisse der Untersuchungen auf <i>E. coli</i>	88
5.	Diskussion	89
5.1	Methodenkritik.....	89
5.2	Hygienische Situation in der Bodenhaltung	93
5.3	Möglichkeiten der Eindämmung von Kokzidien in der Bodenhaltung	98
5.4	Schlußfolgerungen	102
6.	Zusammenfassung	103
7.	Summary.....	105
8.	Literaturverzeichnis.....	107

9. Anhang.....	130
9.1 Bezugsquellen/ Herstelleradressen	130
9.2 Untersuchung auf <i>Encephalitozoon cuniculi</i> mit Fluoreszein-markierten Antikörpern .	130
9.3 Nachweis pathogener <i>Escherichia coli</i> im Kot mit Antikörper-Schnelltests.....	131
9.4 Rohdaten der Status-, Eingangs- und Hauptuntersuchungen	132
9.5 Dosierungsempfehlungen und Strukturformeln einiger Antikokzidia.....	141
9.6 Schematische Zeichnungen von Kokzidien des Kaninchens der INRA Tours	147
9.7 Bisherige Veröffentlichungen.....	148

Verwendete Abkürzungen

A	Österreich
CH	Schweiz
d	Tage
D	spezifische Dichte (von Lösungen); Deutschland
<i>E. coec.</i>	<i>Eimeria coecicola</i>
<i>E. flav.</i>	<i>E. flavescens</i>
<i>E. int.</i>	<i>E. intestinalis</i>
<i>E. irres.</i>	<i>E. irresidua</i>
<i>E. mag.</i>	<i>E. magna</i>
<i>E. med.</i>	<i>E. media</i>
<i>E. perf.</i>	<i>E. perforans</i>
ELISA	Enzym-Immun-Test (engl. enzyme linked immunosorbent assay)
EPEC	enteropathogene <i>Escherichia coli</i>
ERE	seuchenhafte Enteropathie der Kaninchen (engl. epizootic rabbit enteropathy; früher epizootic rabbit enterocolitis)
EU	Europäische Union
FELASA	Federation of European Laboratory Animal Science Associations
GALT	darmassoziiertes lymphatisches Gewebe (engl. gut associated lymphoid tissue)
GV-SOLAS	Gesellschaft für Versuchstierkunde – Society of Laboratory Animal Science
HE	Hämatoxylin-Eosin
IFAT	indirekter Fluoreszenz-Antikörper-Test
IFN- γ	Gamma-Interferon
IgA	Immunglobuline der Klasse A
IgG	Immunglobuline der Klasse G (G für Gammaglobuline)
IgM	Immunglobuline der Klasse M (M für Makroglobuline)

LD ₅₀	Dosis, bei der innerhalb eines Zeitraums bei 50 % der Individuen der Tod eintritt
MLN	Mesenteriallymphknoten
MRL	Rückstandshöchstwerte (engl. maximum residue limits)
NZW	Kaninchen der Rasse Weiße Neuseeländer (engl. New Zealand White)
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (engl. Organization for Economic Co-operation and Development)
OpG	Oozysten pro Gramm
PABA	para-Aminobenzoessäure
PBS	Phosphatpuffer
p.i.	<i>post infectionem</i>
ppm	Anzahl Wirkstoffanteile auf eine Million Lösungsstoffanteile (engl. parts per million); entspricht der Angabe mg/kg bzw. mg/l
®	geschütztes Warenzeichen
RHD	Hämorrhagische Krankheit der Kaninchen (engl. rabbit haemorrhagic disease)
SPF	spezifiziert pathogenfrei
TRAP	Oberflächenprotein von Sporozoiten und Merozoiten (engl. thrombospondin-related adhesive protein)
TSA	Trypticase Soja Agar
VRB	Kristallviolett Neutralrot Galle Lactose Trockennährboden (engl. violet red bile agar)
VTH	Versuchstierhaltung der Ciba Geigy AG
WRSA	World Rabbit Science Association

1. Einleitung

Kokzidien gehören zu den bedeutendsten Krankheitserregern des Hauskaninchens. In der intensiven Kaninchenhaltung konnten Verluste durch Kokzidiose in den letzten zwei Jahrzehnten durch Einsatz von Antikokzidia und durch die Verwendung von Drahtgitterkäfigen verringert werden. In den vergangenen Jahren wird wieder zunehmend die Haltung von Kaninchen in Bodengruppen propagiert, da diese den sozialen und Bewegungsbedürfnissen der Tiere eher entspricht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Kaninchen einer Versuchstierhaltung mit verschiedenen Haltungssystemen qualitativ und quantitativ auf Kokzidien untersucht und die Ergebnisse bei Boden- und Käfighaltungstieren miteinander verglichen. Die Untersuchungen sollten Rückschlüsse darüber zulassen, wie sich die Bodenhaltung bei Versuchskaninchen auf deren Gesundheitszustand auswirkt, und mögliche Risiken dieser Haltungsform aufzeigen.

Wegen der großen Bedeutung pathogener *E. coli* Keime in intensiven Kaninchenhaltungen und der möglichen Verstärkung pathogener Effekte durch Kokzidien und *E. coli* wurden Kaninchen beider Haltungsformen auch auf diese Erreger hin untersucht.

2. Literaturübersicht

In modernen Kaninchenhaltungen spielen die folgenden vier Endoparasiten eine Rolle: Pflurien-
schwänze (*Passalurus ambiguus*), *Encephalitozoon cuniculi*, Kryptosporidien und verschiedene
Eimeriaarten (COUDERT u. Mitarb. 1989). Die Bedeutung von Kryptosporidien bei Kaninchen ein-
schließlich Jungtieren ist gering. Oxyuren sind in Fleischkaninchenhaltungen leicht durch thera-
peutische und prophylaktische Maßnahmen zu kontrollieren. Bei der Spezifizierung von SPF-Ka-
ninchen in Versuchstierhaltungen ist *Passalurus ambiguus* unerwünscht und wird beim Aufbau ei-
ner SPF-Zucht ausgeschlossen (GV-SOLAS 1977). In der Praxis sind Kokzidien bei Kaninchen
die wichtigsten parasitären Krankheitserreger.

2.1 Überblick über Kokzidien des Kaninchens

Über 25 Kokzidienarten wurden beim Kaninchen beschrieben. Die Einordnung der Erreger wurde
von verschiedenen Autoren überprüft (CHEISSIN 1972, LEVINE u. IVENS 1972, PELLÉRDY 1974).
Bis heute wurden davon nur elf Spezies eindeutig charakterisiert und in Reinkultur isoliert: *E.*
coecicola, *E. exigua*, *E. flavescens*, *E. intestinalis*, *E. irresidua*, *E. magna*, *E. media*, *E. perfo-*
rans, *E. piriformis* und *E. vej dovskyi* als Erreger von Darmkokzidiosen sowie *E. stiedai* als Erre-
ger der Gallengangkokzidiose (PAKANDL 1988; COUDERT u. Mitarb. 1989; PAKANDL u. COU-
DERT 1999). Darüber hinaus wurden im Darminhalt von Wildkaninchen Oozysten einer weiteren
Spezies nachgewiesen und mit *E. roobroucki* bezeichnet (GRÈS u. Mitarb. 2002).

2.2 Anatomische und physiologische Besonderheiten des Verdauungstrakts von Kaninchen

Kaninchen können unter Pflanzenfressern bei den Konzentratselktierern eingeordnet werden, sie
bevorzugen an Protein und löslichen Kohlenhydraten reiche, jedoch rohfasearme Nahrung
(CHEEKE 1994).

Im einhöhligen Magen herrscht ein sehr saures Milieu, der pH des Magensaftes liegt zwischen 0,9
und 1,6, der der Ingesta bei 2,2 (VAISSAIRE 1994). Nach CRUISE und BREWER (1994) liegt der
pH des Magensaftes bei säugenden Jungkaninchen deutlich höher (5 - 6,5) und sinkt nach dem Ab-
setzen rasch ab. Dem Kaninchenmagen fehlt, außer im Pylorusbereich, eine Tunica muscularis
(KÖTSCHKE u. GOTTSCHALK 1990). Ingesta kann daher nur passiv durch neu aufgenommene Nah-
rung weiterbefördert werden, der Magen ist somit ständig gefüllt.

Der Dünndarm des Kaninchens ist im Vergleich zu dem anderer Pflanzen- wie Fleischfresser kurz,
sein Anteil am Volumen des gesamten Gastrointestinaltrakts beträgt beim Kaninchen 12 % gegen-
über 22 % beim Hund oder Pferd (CRUISE u. BREWER 1994). Die Ausführungsgänge von Gallen-
blase und Pankreas des Kaninchens münden an deutlich verschiedenen Stellen: der Ductus chole-

dochus unmittelbar hinter dem Pylorus im vorderen Teil des Duodenums, der Ausführungsgang des verstreut ins Gekröse eingebettet liegenden Pankreas 30-40 cm davon entfernt vor der Flexura duodenojejunalis. Die Leber des Kaninchens sezerniert erhebliche Mengen an Gallenflüssigkeit, bei einem 2 kg schweren Tier täglich etwa 250 ml und damit, auf die Körpermasse bezogen, siebenmal so viel wie beim Hund (BREWER u. CRUISE 1994). Nach VAISSAIRE (1995) werden dagegen 220 ml Gallenflüssigkeit je Kilogramm Lebendgewicht produziert. Das Milieu im Dünndarm ist schwach alkalisch, der pH liegt bei 7,2. Das Ileum weitet sich in Höhe der schwach ausgebildeten Ileocaecalklappe zu einer mit Lymphfollikeln besetzten Ampulle, dem Sacculus rotundus (CRUISE u. BREWER 1994).

Das Caecum ist der vom Volumen her größte Abschnitt im Verdauungstrakt des Kaninchens, sein Fassungsvermögen beträgt nach LÖLIGER (1986) das Fünffache, nach CRUISE und BREWER (1994) etwa das Zehnfache des Magenvolumens und damit 40 % des Fassungsvermögens des gesamten Gastrointestinaltrakts. Bei mittelgroßen Rassen ist das Caecum 60 cm lang. Es endet in einem dünnen, bis zu 15 cm langen Wurmfortsatz (LÖLIGER 1986), der mit zahlreichen Lymphfollikeln ausgestattet ist. Der Blinddarm bildet an seiner Basis, vor dem Ostium caecocolicum, eine Auftreibung, die Ampulla caecoli. Der Blinddarminhalt reagiert schwach sauer (pH 5,8 - 6,0) und hat damit regulierenden Einfluß auf die Darmflora (LICOIS 1995). Der Grimmdarm bildet bis zum Übergang von Colon transversum in die Pars descendens deutliche Haustren. Die Lamina muscularis ist hier auf einer Länge von 5-8 cm verdickt und formt ein nur bei Lagomorphen vorkommendes Organ, den Fusus coli (CRUISE u. BREWER 1994). Das anschließende Colon descendens ist bis zu seinem Übergang ins Rectum glattwandig. In der Mastdarmwand sind Rezeptoren lokalisiert, die dem Tier die Passage von Caecotrophe signalisieren (GALLOUIN 1995).

Die anatomischen Verhältnisse des Magen-Darm-Trakts von Kaninchen sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

Die Passagezeit des gesamten Magen-Darm-Trakts von der Futteraufnahme bis zur Ausscheidung von Hartkot beträgt 4 - 5 Stunden (VAISSAIRE 1995). Die Größe der Partikel im Hartkot liegt zwischen 3 - 10 mm, der Anteil an Zellulose in der Trockenmasse zwischen 30 und 50 %. Caecotrophe enthält dagegen Partikel von unter 0,3 mm Länge, sie ist reich an Proteinen bei nur geringem Zelluloseanteil (GALLOUIN 1995).

Die Auftrennung grober von feinen Ingestapartikeln erfolgt mechanisch in proximalen Grimmdarmabschnitten oberhalb des Fusus coli. Während feine Nahrungsbestandteile in den Haustren verweilen, werden gröbere im Lumen befindliche Teile durch orthograde Peristaltik ins distale Colon befördert und dort zu Hartkot geformt. Flüssigkeit und feinere Partikel gelangen durch retrograde Peristaltik oberhalb des Fusus coli ins Caecum und unterliegen dort mikrobiellen Veränderungen. Ein- bis zweimal täglich wird Blinddarminhalt durch Kontraktion in das proximale

Colon ausgepreßt, dort zum Schutz vor Verdauung im Magen mit einer Schleimschicht überzogen und zu Caecotrophe geformt (CHEEKE 1994). Die Ausscheidung von Hartkot und Caecotrophe erfolgt in festen circadianen Rhythmen (JILGE 1979, GALLOUIN 1995), Caecotrophe wird dabei in den frühen Morgenstunden direkt vom Anus aufgenommen.

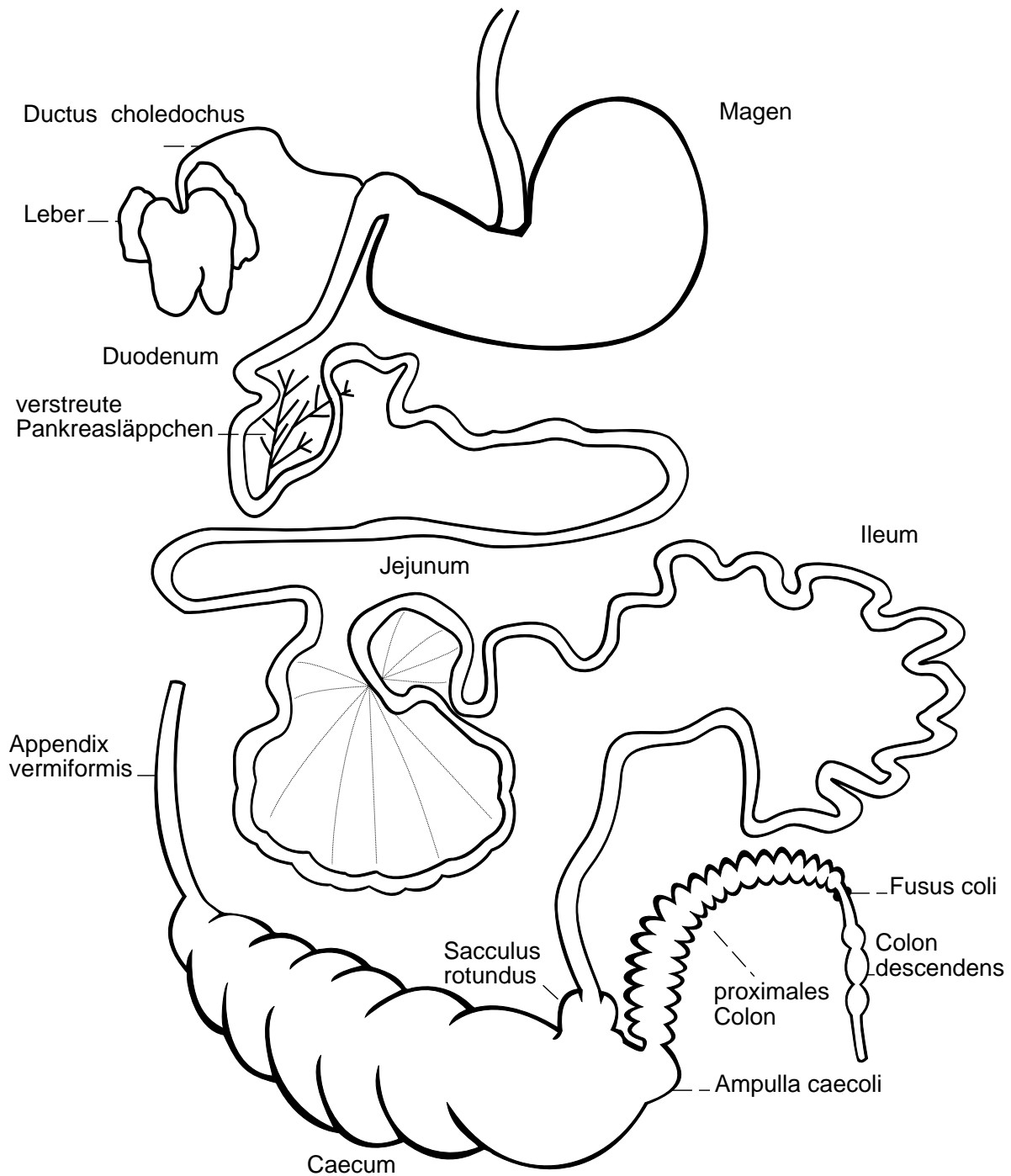


Abb. 1: Schema des Darmtrakts von Kaninchen

2.3 Endogene Entwicklung

Im Reich der Protozoen zählen die Kokzidien des Kaninchens zu den Eimeriina, einer Unterordnung der Eucoccidiida in der Klasse Sporozoea im Stamm der Apicomplexa. Eimeriinae sind gekennzeichnet durch unabhängiges Wachstum von Makro- und Mikrogamonten, Produktion zahlreicher Mikrogameten, Merozoiten und Sporozoiten mit Conoid, einer unbeweglichen Zygote und in Sporozysten eingeschlossenen Sporozoiten (LEVINE 1985). Bei der Gattung *Eimeria* sind nach der für Sporozoea typischen Bildung widerstandsfähiger Oozysten nach der Sporulation vier Sporozysten mit je zwei Sporozoiten in dieser enthalten. Abbildung 2 zeigt den Aufbau apicomplexer Parasiten am Beispiel eines *Eimeria* Sporozoiten.

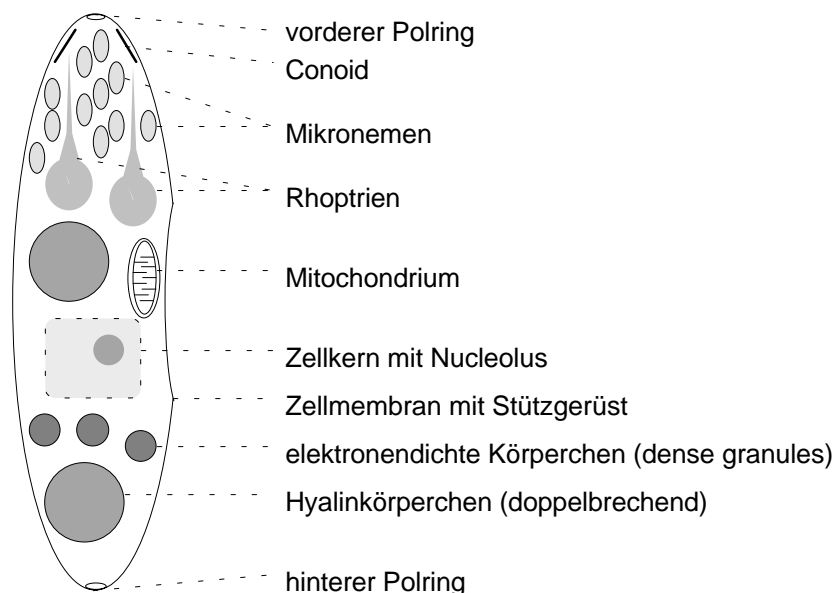


Abb. 2: Schematische Darstellung eines *Eimeria* Sporozoiten im Längsschnitt

2.3.1 Allgemeiner Entwicklungszyklus von Darmkokzidien des Kaninchens

Kokzidienoozysten haben eine zweischichtig aufgebaute Hülle, die die sporulierte Dauerform äußerst widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse macht. Die äußere Oozystenhülle enthält Kohlenhydrate und ein prolinreiches Protein. Bezogen auf die Trockenmasse trägt sie zu 20 % zur gesamten Hülle bei, sie ist für die Oozysten farb- und formgebend und bildet durch ihre Gestalt die bei vielen Spezies vorkommende Mikropyle aus. Die innere Oozystenhülle mit 80 % Gewichtsanteil an der Gesamthülle ist ihrerseits zweischichtig aufgebaut, mit einer inneren, 90 nm starken Glykoprotein- und einer äußeren, der Außenhülle anliegenden 10 nm starken lipidhaltigen Schicht. Die innere Oozystenhülle ist für chemische Verbindungen weitgehend undurchlässig, Moleküle bis zur Größe des Kohlendioxids können allerdings passieren. Nach oraler Aufnahme sporulierter Oozysten öffnet sich unter der Einwirkung von Trypsin und Gallensalzen im Duodenum die Hülle im Bereich der Mikropyle, und Sporozysten werden frei. Bei *in vitro* Versuchen ist Anwesenheit von

Kohlendioxid erforderlich, damit Verdauungsenzyme zur Exzystierung führen können; möglicherweise kommt es durch diesen Stimulus auch innerhalb der Oozyste zur Enzymaktivierung (RYLEY 1980).

Ebenfalls unter Einwirkung von Verdauungsenzymen verschwinden die Stiedakörperchen der Sporozysten, die Sporozoiten werden beweglich und schließlich frei. Eine Stunde nach oraler Inokulation von Oozysten sind die ersten freien Sporozoiten im Duodenum zu beobachten, allerdings befindet sich auch 24 Stunden später die Hälfte der inokulierten Oozysten noch im Magen. Bei experimentellen Infektionen zwecks Studiums der Entwicklungsstadien von Kaninchenkokzidien werden deshalb *in vitro* exzystierte Sporozysten nach Laparatomie direkt ins Duodenum injiziert, was eine präzisere zeitliche Zuordnung von Stadien und der Patenz erlaubt (PAKANDL u. Mitarb. 1993).

ROSE und HESKETH (1983) stellten in Untersuchungen beim Geflügel Wirkungen von Galle auf das Wachstum von Kokzidien fest, die über ihre Funktion bei der Exzystierung hinausgehen müssen. So war die Oozystenproduktion bei Hühnern, deren Gallengänge ligiert worden waren, nach Inokulation mit Oozysten deutlich verringert. Bei der in normalerweise Galle ausgesetzten Darmabschnitten siedelnden Spezies *E. acervulina* war die Oozystenproduktion fast vollständig unterdrückt. Auch bei erst während der Patenz ligierten Tieren war ein deutlicher Hemmeffekt festzustellen. Bei der in Blinddärmen siedelnden Art *E. tenella* ging die Oozystenproduktion in geringerem Maße zurück, bei nach Inokulation ligierten Hühnern war der Rückgang gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant. Die Autoren folgern, daß Galle wachstumsfördernde Wirkungen auch auf ungeschlechtliche Vermehrungsstadien von *E. acervulina* haben müsse, möglicherweise über Aktivierung und Stimulation von Merozoiten.

Exzystierte Sporozoiten finden innerhalb weniger Minuten Kontakt zur Darmwand; im Lumen sind freie Sporozoiten nur selten anzutreffen (STREUN u. Mitarb. 1979). Bei Kokzidien des Kaninchens erfolgt diese erste Anheftung ausnahmslos im Dünndarm. Frühe Stadien von Spezies, deren weitere Entwicklung in anderen Abschnitten des Verdauungstrakts erfolgt, dringen bereits im Duodenum in Gewebe des Wirtes ein. Diese frühe Eintrittspforte wird für *Eimeria coecicola*, *E. intestinalis*, *E. magna* und *E. stiedai* beschrieben (HORTON 1967; DROUET-VIARD u. Mitarb. 1989; PAKANDL u. Mitarb. 1993, 1995).

Sporozoiten und Merozoiten von Kaninchenkokzidien verfügen über keine spezialisierten Organellen zur Fortbewegung wie Zilien, Geißeln oder die Fähigkeit, Pseudopodien auszubilden. Filmaufnahmen zeigten jedoch, daß sich Sporozoiten durchaus auf Gewebekulturen bewegen können (RYLEY 1980). In anderen Untersuchungen ließ sich nachweisen, daß Fortbewegung auch auf serumbeschichteten Glasoberflächen möglich ist. SIBLEY und Mitarbeiter (1998) bezeichnen diese bei Entwicklungsstadien vieler Protozoen vom Stamm der Apicomplexa vorkommende Bewe-

gungsform als „Gleiten“. Hierbei hinterlassen die Parasiten Spuren aus Oberflächenproteinen, die sich immunhistochemisch nachweisen lassen. Die Bewegung wird vermittelt durch ein weiteres Protein, das bei *Plasmodium* als TRAP (thrombospondin-related adhesive protein) charakterisiert worden ist und in homologer Form auch bei *Eimeria* vorkommt. Diese Proteine bestehen aus einer außerhalb der Parasitenmembran liegenden, zur Bindung an Proteoglykane oder andere Rezeptoren befähigten Region, einer transmembranären Komponente und einem intrazellulär liegenden Teil. Letzterer ist mit einer Myosinkomponente verbunden, die an Aktinfilamenten zum hinteren Ende des Parasiten hin verschoben wird. Hieraus ergibt sich eine Vorwärtsbewegung des Parasiten entlang der Bindungsstellen auf der Unterlage. Die Geschwindigkeit dieser Fortbewegung liegt zwischen 1 und 10 μm pro Sekunde, die Länge von Merozoiten der Kokzidien des Kaninchens beträgt nach CHEISSIN (1972) 5 bis 12 μm . Durch TRAP vermittelte Motilität spielt auch beim aktiven Eindringen der Parasiten in Wirtszellen eine Rolle.

CARRUTHERS und SIBLEY (1996) haben die Rolle von Organellen der Apicomplexa bei der Zellinvasion untersucht. Als Modell verwendeten sie Kulturen menschlicher Fibroblasten, die mit Tachyzoiten (Endozoiten) von *Toxoplasma gondii* beschickt wurden. Die Zellinvasion wird eingeleitet durch Sekretion von Proteinen aus den Mikronemen, die eine innige Verbindung zwischen Zellmembranen des Parasiten und der Wirtszelle (junctions) herbeiführen. Mikronemale Proteine sind von ENTZEROOTH und Mitarbeitern (1992) bei *Sarcocystis muris* und von TOMLEY und Mitarbeitern (1996) bei *Eimeria tenella* identifiziert worden. Die Bindungseigenschaften dieser Proteine werden für die hohe Wirts- und Zellspezifität vieler Apicomplexa verantwortlich gemacht. In der Folge injizieren die Rhoptrien Sekret ins Zytoplasma der Wirtszelle, welches in septierten Vakuolen nahe der Zellmembran vorliegt. Die Sekretion der Rhoptrien leitet die Bildung der wachsenden parasitophoren Vakuole ein. Die zunächst punktförmige Verbindung zur Wirtszelle bildet sich während des weiteren Vordringens des Parasiten zu einem Ring um. Dieser schiebt dabei an seinem apikalen Ende eine Zellmembran vor sich her; die Einwärtsbewegung des Parasiten wird an den Rändern der Invaginationsstelle durch motile myosinabhängige Proteine bewirkt. Schließlich befindet sich der Erreger im Zellinneren, der Adhäsionsring schließt sich an seinem hinteren Ende und bildet so eine parasitophore Vakuole. Nach MORISAKI und Mitarbeitern (1995) ist das aktive Eindringen von *Toxoplasma gondii* in Wirtszellen innerhalb von 25 - 40 Sekunden abgeschlossen. SUSS-TOBY und Mitarbeiter (1996) stellten mit elektrophysiologischen Messungen fest, daß sich die Gesamtfläche der Wirtszellmembran während der Bildung der parasitophoren Vakuole nicht verändert und folgerten, daß letztere hauptsächlich aus Elementen der Wirtszelle gebildet werde. Die Autoren beobachteten ferner, daß sich die Abschnürung und Trennung beider Membranen um 34 - 304 Sekunden verzögert. Im Zytoplasma liegende parasitophore Vakuolen sind vor einer Fusion mit Lysosomen der Wirtszelle geschützt. Möglicherweise beseitigt der Parasit vor der endgültigen Abschnürung Wirtszellproteine aus der Membran seiner Vakuole, die eine Fusion mit Vesikeln der zellinternen Abwehr vermitteln könnten. Mit Schließen der parasitophoren

Vakuole bis etwa 20 Minuten nach Zellinvasion sezerniert der Parasit Inhalte der über seinen Körper verstreut liegenden elektronendichten Vesikel (dense granules) in das Lumen seiner Vakuole. Die Ausschleusung dieser Vesikel erfolgt durch Exozytose in einem umschriebenen Bereich am Vorderende des Parasiten; die freigesetzten Proteine integrieren sich teilweise in die parasitophore Vakuole und sollen bei der weiteren Ernährung eine Rolle spielen (CARRUTHERS u. SIBLEY 1996).

Sporozoiten von Kokzidien des Kaninchens dringen nach ihrer Anheftung schnell in die Darmwand ein; mit fluoreszierenden Antikörpern gegen Sporozoiten von *Eimeria intestinalis* ließen sich diese bereits 10 Minuten nach Applikation von Sporozysten ins Duodenum im Darmepithel nachweisen (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1994). Der Zelltyp, der von eindringenden Sporozoiten befallen werden kann, variiert zwischen den Kokzidienspezies. Während PELLÉRDY (1974) davon ausging, daß Sporozoiten direkt von der Lumenseite her in Enterozyten des von der betreffenden Spezies besiedelten Darmabschnittes eindringen, sind Sporozoiten von *Eimeria coecicola*, *E. intestinalis* und *E. stiedai* zunächst in intraepithelialen Lymphozyten oder solchen der Lamina propria nachweisbar. Auf welchen Wegen Sporozoiten dieser Spezies mit den sie beherbergenden lymphatischen Zellen in ihre Ziellokalisierungen gelangen, ist ungeklärt (DÜRR 1972; PAKANDL u. Mitarb. 1993; DROUET-VIARD u. Mitarb. 1994). FITZGERALD (1974) übertrug Vollblut von mit *E. stiedai* infizierten auf kokzidienfreie Kaninchen und rief bei 80 % der Empfängertiere eine Gallengangs-kokzidiose hervor. Obwohl sich außerhalb von Lymphknoten keine Erreger nachweisen ließen, vermutet der Autor eine Zirkulation von Sporozoiten mit dem Blutstrom. PAKANDL und Mitarbeiter (1995) wiesen auch Sporozoiten von *E. magna* in intraepithelialen Lymphozyten des Duodenums nach und entwickelten eine Hypothese, nach der Anheftung und erstes Eindringen in Wirtszellen bei allen Kokzidien des Kaninchens in diesem Darmabschnitt erfolgt und der anschließende Transport ins Zielgewebe im Zuge der Rezirkulation von Lymphozyten stattfindet. Die Tatsache, daß nach intrauteriner Applikation von *E.-coecicola*-Sporozoiten eine Oozystenausscheidung erreicht werden konnte, die mit der nach intraduodenaler Injektion einer äquivalenten Anzahl Sporozysten vergleichbar war, verdeutlicht die Effektivität des extraintestinalen Transports und stützt die vorgenannte Hypothese (RENAUX 2001). Spätere Entwicklungsstadien von *Eimeria coecicola* sind überdies in M-Zellen (membranösen Zellen) zu finden, einem im Darm über solitären oder aggregierten Lymphozyten auftretenden Epithelzelltypus, der dem lymphatischen System zugeordnet wird (PAKANDL u. Mitarb. 1993; GEBERT u. BARTELS 1995). Stadien von *Eimeria vej-dovskyi* werden auch in Paneth-Körnerzellen beobachtet (PAKANDL u. COUDERT 1999). Die Identifikation parasitenbefallener Zellen ist, soweit es sich nicht um Enterozyten handelt, schwierig, da die infizierten Zellen in einigen morphologischen Kriterien von denen gesunder abweichen (PAKANDL u. Mitarb. 1993). FERNANDO und Mitarbeiter (1987) haben in Untersuchungen mit vier Kokzidienspezies des Huhns infizierte Zellen beobachtet, die nicht eindeutig intraepithelialen Lymphozyten oder Makrophagen zuzuordnen waren. Die Autoren vermuten, daß dies Ausdruck einer durch die Anwesenheit des Parasiten bedingten Transformation der Wirtszellen sein könnte.

Einige Stunden nach Eintritt in die Wirtszelle beginnt der Sporozoit sich abzurunden und wird zum jungen Schizonten. Im elektronenmikroskopischen Bild sind große Mitochondrien in Kernnähe zu beobachten, Verdichtungszone an der Kernmembran kündigen bevorstehende Kernteilungen an, das Zytoplasma zwischen Kern- und Zellmembran nimmt zu (STREUN u. Mitarb. 1979). Den Kernteilungen schließen sich Abschnürungen der Zellmembran an. Von allen Kokzidienspezies des Kaninchens sind hierbei zwei Muster beschrieben worden (COUDERT u. Mitarb. 1989): äußere und innere Knospung (Ekto- bzw. Endodyogenie). Bei der äußeren Knospung entwickeln sich einkernige, bei der inneren Knospung mehrkernige, etwas plumpere Merozoiten. Schizonten mit einkernigen Merozoiten treten etwa viermal häufiger auf als solche mit mehrkernigen Merozoiten. Dieser Dimorphismus während der ungeschlechtlichen Vermehrungsphase ist Ausdruck einer früh erkennbaren geschlechtlichen Determinierung: während einkernige Merozoiten sich später zu Makrogamonten entwickeln, werden mehrkernige zu Mikrogamonten.

Reife Schizonten der ersten Generation zerfallen und setzen Merozoiten frei, die in benachbarte Zellen eindringen und sich in diesen zu Schizonten der zweiten Generation entwickeln. Die Zeitdauer, innerhalb derer Schizonten der ersten Generation ausreifen, ist von der Kokzidienspezies abhängig; der Höhepunkt dieses Stadiums liegt für *Eimeria perforans* zwischen 36 - 48, für *E. intestinalis* bei 80 Stunden nach Inokulation (STREUN u. Mitarb. 1979; LICOIS u. Mitarb. 1992 a). Auch die Zahl der Schizontengenerationen variiert zwischen den Spezies, sie liegt zwischen zwei ungeschlechtlichen Teilungszyklen bei *E. perforans* und fünf bei *E. vej dovskyi* (PAKANDL u. COUDERT 1999). Ebenso unterscheidet sich die Zahl der Merozoiten je Schizont, wobei diese in der Regel zu den folgenden Generationen hin ansteigt. Bei *E. perforans* befinden sich meist zwei männlich determinierte mehrkernige Merozoiten in Schizonten der ersten Generation, die Zahl weiblich determinierter einkerniger Merozoiten liegt hier zwischen 12 und 24.

Nach Zerfall der Schizonten der letzten Generation und Invasion neuer Wirtszellen entwickeln sich mehrkernige Merozoiten zu vielkernigen Mikrogamonten. Diese fallen im elektronenmikroskopischen Bild durch spiralförmige Anordnung des endoplasmatischen Retikulums sowie durch Zentriolen nahe der Zellmembran als Grundlage später entstehender Geißeln auf. Einkernige Merozoiten entwickeln sich zu Makrogamonten, die im ausgereiften Zustand viele Amylopektingranula enthalten und im lichtmikroskopischen Bild deshalb hell erscheinen. Nach Befruchtung durch einen motilen Mikrogameten entsteht eine Zygote, die zur Oozyste ausreift und nach Zerfall der Wirtszelle mit dem Kot ausgeschieden wird. Der Entwicklungszyklus von Kokzidien des Kaninchens ist in Abbildung 3 dargestellt (neugezeichnet nach STREUN u. Mitarb. 1979; LEVINE 1985; PAKANDL u. Mitarb. 1995; RENAUX 2001).

SHIRLEY und MILLARD (1976) gelang es, durch Infektion von Hühnerembryos mit einzelnen *Eimeria tenella* Sporozoiten zur Sporulation befähigte Oozysten zu erhalten. Sie zeigten damit, daß

die spätere geschlechtliche Differenzierung nicht bereits genotypisch im Sporozoiten angelegt ist, sondern erst später im Phänotyp geprägt wird. LEE und Mitarbeiter (1977) folgerten aus ähnlichen Infektionsversuchen mit einzelnen Sporozoiten, daß die späte, phänotypische Geschlechtsdeterminierung den Parasiten einen Selektionsvorteil böte für den Fall, daß Stadien des anderen Geschlechts abhanden kämen.

2.4 Exogene Entwicklung, Sporulation

Im Protoplasma der ausgeschiedenen Oozysten, den Sporonten, vollziehen sich in Anwesenheit von Sauerstoff, Feuchtigkeit und Wärme morphologische Veränderungen, die als Sporulation bezeichnet werden. PELLÉRDY (1965) teilt diese in die Phasen Kernstadium, Pyramidalstadium I, zytoplasmatisches und darauffolgendes Pyramidalstadium II sowie ein Sporoblastenstadium ein, in denen im Sporonten nach Granulation und Reduktionsteilungen schließlich Sporozysten ausgebildet werden. COUDERT und Mitarbeiter (1973) verwendeten in ihren quantitativen und chronometrischen Untersuchungen zur Sporulation von *Eimeria stiedai* eine hiervon abweichende Nomenklatur, um den zeitlichen Verlauf der Sporulation als Funktion der Umgebungstemperatur bei optimaler Sauerstoffversorgung genauer beschreiben zu können. Die Autoren stellten fest, daß die zur Sporulation benötigte Sauerstoffmenge im Temperaturbereich von 10 - 29 °C identisch ist und 372 µl O₂ je 10⁶ Oozysten des verwendeten *E. stiedai* Stammes beträgt. Im genannten Temperaturbereich ließen sich darüberhinaus einzelne Sporulationsphasen einem äquivalenten Sauerstoffverbrauch zuordnen; Ergebnisse der ebenfalls betrachteten Sporulation bei 32 °C wurden nicht ausgewertet, da die Entwicklung bei dieser Temperatur ungeordnet verläuft und die erhaltenen Oozysten teilweise morphologische Abnormitäten wie frei in der Hülle liegende Sporozoiten aufwiesen. Auch bei Temperaturen von 28 - 29 °C scheint das Erscheinungsbild sporulierter Oozysten verändert, weshalb die Autoren Arbeiten in niedrigeren Bereichen wie 26 °C empfehlen. Der Zeitbedarf für die vollständige Sporulation läßt sich nur näherungsweise bestimmen, da der Anteil sporulierter Oozysten asymptotisch gegen 100 Prozent strebt; er beträgt bei *E. stiedai* 312 Stunden für die Sporulation bei 10 °C, 57 Stunden bei 26 °C und 48 Stunden bei 29 °C. Bei adäquater Sauerstoffversorgung sporulieren Oozysten auch bei nur 5 °C, wobei unter diesen Bedingungen sporulierte Oozysten von *E. stiedai* ihre Pathogenität beibehalten, solche von *E. tenella* diese jedoch vollständig einbüßen (COUDERT 1973). Die Sporulationsdauer bei einer gegebenen Temperatur ist nach COUDERT und Mitarbeitern (1988 b) ein Kriterium zur Differenzierung verschiedener Kokzidienspezies. So benötigt *E. perforans* mit 21 Stunden bei 26 °C (COUDERT u. Mitarb. 1979) für diese Entwicklung kürzere Zeit als *E. stiedai*.

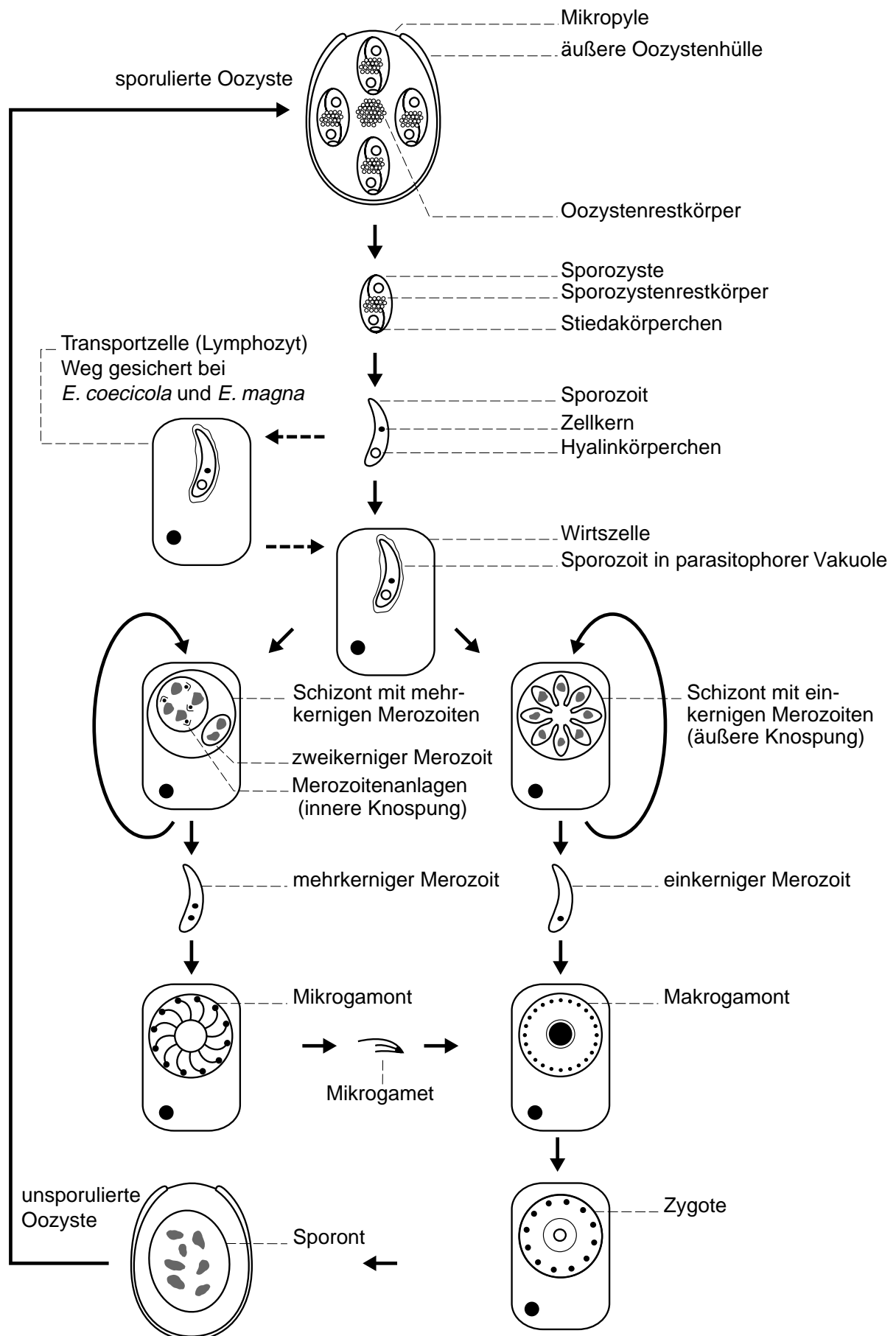


Abb. 3: Schematische Darstellung des Entwicklungszyklus von Kokzidien des Kaninchens

2.5 Morphologische Auswirkungen der Darmkokzidiose

PEETERS und Mitarbeiter (1984) haben pathomorphologische Veränderungen bei mit *E. intestinalis* infizierten Kaninchen der Rasse Weiße Neuseeländer untersucht, die zwischen erstem und 22. Tag *post infectionem* getötet wurden. Jedes Tier wurde mit 10^4 Oozysten infiziert; die Mortalität bei dieser Dosis betrug in einem Kontrollexperiment 50 %. Verendete Tiere zeigten eine deutliche Dilatation in der distalen Hälfte des Jejunums sowie des Ileums, den von *E. intestinalis* parasitieren Darmabschnitten. In einem Fall lag eine Darminvagination vor. Die Darmdilatation steht in Zusammenhang mit der von FIORAMONTI und Mitarbeitern (1981) festgestellten Hypomotilität in den betroffenen Abschnitten. Während herabgesetzte Motorik ein häufiges Phänomen bei vielen Verdauungsstörungen darstellt, bleibt die Hypomotilität bei Kokzidiose, anders als bei den meisten anderen Darmerkrankungen, auf von den Erregern befallene Dünndarmabschnitte beschränkt.

Die Schleimhaut der dilatierten Bereiche ist von grau-weißer Farbe und zeigt eine Hirnwindungen ähnlich geformte Schwellung. Mit Beginn der akuten Phase der Erkrankung, bei *E. intestinalis* ab dem siebten Tag *post infectionem*, verkürzen sich die Darmzotten des distalen Jejunums und Ileums, während apikal liegende Enterozyten von Parasitenstadien bevölkert sind. Im rasterelektronenmikroskopischen Bild fällt eine Schwellung der Dünndarmzotten mit Verstreichen der Ringfurchung auf. Ihre Gestalt wechselt von der physiologisch im Jejunum und Ileum vorkommenden Finger- oder Zungenform zu blattförmigen Villi. Diese Formveränderung steht offensichtlich in Zusammenhang mit erhöhtem Zellumsatz, also Nachschub für an der Zottenspitze durch Abschilferung verlorengegangene parasitenbefallene Zellen. Die im proximalen Duodenum physiologisch auftretende Blattform von Dünndarmzotten wird auf eine durch Magensäure bedingte höhere Zellmauser in diesem Abschnitt zurückgeführt (PEETERS u. Mitarb. 1984). Parasitenstadien beherrschende Enterozyten runden sich ab, ihr Bürstensaum verliert den durch die Glycokalix vermittelten Zusammenhalt; die Mikrovilli vereinzeln und verkümmern. Dieses Phänomen wird auch bei viral bedingten Infektionen beschrieben und könnte eine erhöhte Empfänglichkeit von Enterozyten gegenüber bakterieller Anheftung herbeiführen. Die mitotische Aktivität in den Krypten ist erhöht, kann aber die parasitär bedingten Zellverluste nicht ausgleichen. Aus der Verkürzung der Darmzotten sowie des Bürstensaums ergibt sich eine erhebliche Reduzierung der resorbierenden Dünndarmoberfläche, was zu Malabsorption im Verlauf einer Kokzidieninfektion führt.

2.6 Auswirkungen einer Kokzidieninfektion auf den Stoffwechsel

LICOIS und Mitarbeiter (1978 a, b) haben Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt von mit Kokzidien infizierten Kaninchen beschrieben. Nach Infektion kokzidienfreier Jungkaninchen mit *Eimeria flavescens* bzw. *E. intestinalis* wurden am zehnten Tag, in der akuten Phase der Erkrankung, Wasser- und Elektrolytgehalt in verschiedenen Darmabschnitten, in Geweben und im

Gesamtkörper sowie Blutwerte bestimmt. Ferner wurden die Futter- und Wasseraufnahme sowie die Gewichtsentwicklung bilanziert und klinische Befunde festgehalten.

Die Futteraufnahme der erkrankten Tiere geht zwischen dem achten und zehnten Tag um bis zu 90 % zurück, die tägliche Gewichtszunahme kehrt sich bei den beiden untersuchten Kokzidien-spezies um in einen Gewichtsverlust (Abb. 4). Die Wasseraufnahme geht ebenfalls zurück, wenn auch weniger stark als die Futteraufnahme; die Flüssigkeitsbilanz (Tränkemenge abzüglich mit Kot und Urin ausgeschiedene Flüssigkeit) wird bei mit *E. flavescens* infizierten Kaninchen am zehnten, bei mit *E. intestinalis* infizierten Tieren am 14. Tag defizitär. Klinisch ist zwischen drittem und 18. Tag eine weichere Kotkonsistenz festzustellen, am ausgeprägtesten zwischen dem achten und elften Tag. Anders als beim reiswasserähnlichen Durchfallstuhl anderer Tierarten ist im Durchfallkot von Kaninchen der Flüssigkeitsgehalt gegenüber dem von normalem Hartkot auch in der akuten Phase höchstens verdoppelt. Die Kotmenge, bezogen auf die Trockenmasse, reduziert sich in dieser Phase auf bis zu einem Drittel derjenigen gesunder Tiere, was den enteralen Flüssigkeitsverlust begrenzt. Aufgezogene Hautfalten bleiben bei erkrankten Kaninchen bestehen. Da gleichzeitig der Wassergehalt in der Muskulatur zunimmt, deuten die Autoren dies nicht im Sinne einer Exsikkose wie bei anderen Tierarten, sondern als Hinweis auf eine spezifische Wasserspeicherfunktion der Haut bei Kaninchen. Der relative Wassergehalt im Gesamtkörper erkrankter Tiere bleibt unverändert, obwohl ihr Körpergewicht im Zuge der Erkrankung um bis zu 10 % abfällt, was auf einen proportionalen Verlust von Flüssigkeit und organischer wie anorganischer Körpersubstanz hindeutet (LICOIS u. Mitarb. 1978 a).

Der Hämatokrit erkrankter Tiere fällt auf 35 % gegenüber 41,7 % bei Kontrolltieren. Auch der Plasmaproteinspiegel fällt ab, die Autoren sprechen von „Blutverdünnung“. Als Folge einer Hyperlipidämie ist die Trockenmasse im Plasma jedoch um 50 % erhöht (COUDERT u. Mitarb. 1978). Die Harnausscheidung geht im Verlauf der Erkrankung nur geringfügig zurück, im Blut ist dabei ein Anstieg des Harnstoffspiegels von 23 auf 64 mg/dl und darüber festzustellen, offenbar als Ausdruck einer katabolen Stoffwechsellage (LICOIS u. Mitarb. 1978 b). Der pH Wert des Blutes bleibt gegenüber dem gesunden Kaninchen unverändert. Die Natrium- und Chloridionenkonzentrationen im Blut infizierter Tiere verringern sich um bis zu 10 % (Normalwerte 140 bzw. 102 mmol/l). Physiologisch am schwerwiegendsten ist jedoch eine ausgeprägte Hypokaliämie, die nicht allein mit der beobachteten „Blutverdünnung“ erklärt werden kann. So fällt der Kaliumspiegel im Plasma (Normalwert 5,6 mmol/l) bei mit *Eimeria flavescens* infizierten Tieren um 50 %, bei mit *E. intestinalis* um 35 % und bei mit *E. magna* infizierten Kaninchen um 20 % gegenüber dem gesunden Tiere ab (LICOIS u. Mitarb. 1978 b).

Diese Elektrolytverschiebungen sind Folge durch Kokzidien ausgelöster enteraler Resorptionsstörungen. Während bei gesunden Jungkaninchen etwa ein Viertel des mit der Nahrung und Tränke

aufgenommenen Natriums und Kaliums retiniert wird, erscheinen diese Kationen bei mit *E. flavescens* oder *E. intestinalis* infizierten Tieren größtenteils wieder im Stuhl (LICOIS u. Mitarb. 1978 b). Die Mineralstoffbilanz (Aufnahme aus Futter und Wasser abzüglich Ausscheidung mit Kot und Urin) wird negativ, obwohl die renale Kaliumausscheidung bei mit *E. flavescens* infizierten Kaninchen um 25 %, bei mit *E. intestinalis* infizierten gar um 45 % absinkt. Die Autoren interpretieren dies als Kompensationsversuch, der jedoch die enterale Retentionsstörung nicht ausgleichen kann. LICOIS und MONGIN (1980) zeigten, daß die Summe (Substanzmenge in Mol) aus Kalium- und Natriumionen in allen Darmabschnitten mit dem Flüssigkeitsgehalt der Ingesta in diesen Partien korreliert ist; diese Korrelation gilt gleichermaßen für gesunde wie für an Kokzidiose erkrankte Kaninchen. Die Autoren zeigen darüberhinaus einen direkten Zusammenhang zwischen Natrium- und Flüssigkeitsgehalt in verschiedenen Darmabschnitten, bezogen auf unterschiedliche Kaliumwerte (multiple Korrelation). Allerdings unterscheidet sich das Niveau dieses Zusammenhangs bei den untersuchten Tieren deutlich. Bei gesunden Kaninchen erfolgen Natrium- und Wasserresorption insbesondere im Ileum sowie im Caecum (hohe Volumina), die Gehalte in Colonabschnitten sinken dagegen ab. Ein möglicher Natrium-/ Kaliumaustausch im Colon kann in dieser Situation vernachlässigt werden. Bei mit *E. intestinalis* – einer Jejunum und Ileum besiedelnden Spezies – infizierten Kaninchen ist die Natrium- und damit die Wasserresorption in diesen Darmabschnitten massiv gestört, was zu hohen Flüssigkeitsgehalten in diesen Partien führt. Eine kompensatorische Absorption in Caecum und Colon reduziert den Natrium- und Wassergehalt der Ingesta um das Zehnfache gegenüber dem Jejunum. Darüberhinaus begrenzt eine erhöhte Aktivität des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Carriers in der Blinddarmmucosa Natriumverluste, allerdings zu Lasten des Kaliumspiegels. Bei mit *E. flavescens* infizierten Tieren greifen vergleichbare Kompensationsmechanismen. Bedingt durch die distale Lokalisation dieser Spezies in Caecum und proximalem Colon geht die Kompensation nicht so weit wie bei *E. intestinalis*; die Natriumwerte und damit -verluste im distalen Colon liegen bei *E. flavescens* deutlich höher (LICOIS u. Mitarb. 1978 b). Mit *Eimeria magna*, einer wie *E. intestinalis* im Jejunum und Ileum parasitierenden Spezies, infizierte Kaninchen nehmen bezüglich der Natriumverluste eine Mittelstellung ein, die Kaliumverluste im distalen Colon sind hier sogar besonders hoch. Der pH Wert der Ingesta im Ileum bleibt gegenüber dem der Kontrolltiere (7,18) unverändert, während er im Caecum von 6,08 auf 6,69 bei den mit *E. intestinalis* infizierten und auf 6,79 bei mit *E. flavescens* infizierten Kaninchen ansteigt.

Im Unterschied zu Jungtierdurchfällen bei anderen Säugern (Ferkel, Kälber, Kleinkind) bleibt bei an Kokzidiose erkrankten Kaninchen die Osmolarität der Ingesta unverändert, und es tritt keine metabolische Azidose auf, welche bei anderen Tierarten beispielsweise von den durch Einwirkung bakterieller Enterotoxine ausgelösten enteralen Bicarbonatverlusten eingeleitet wird. COUDERT und Mitarbeiter (1995) nennen als wesentliches Merkmal aller intestinalen Kokzidieninfektionen des Kaninchens einen Rückgang der täglichen Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust während der akuten Phase der Erkrankung, die je nach Spezies zwischen dem vierten und elften Tag nach

der Infektion eintritt, und mit einer verminderten Futter- und Wasseraufnahme sowie Kotausscheidung in Verbindung steht. Die bei Jungtierdurchfällen anderer Tierarten auftretende massive Veränderung der Kotkonsistenz mit erheblichen Flüssigkeits- und Natriumverlusten, extrazellulärer Dehydratation und metabolischer Azidose ist bei Kokzidieninfektionen von Kaninchen nicht zu beobachten. Der Kot wird nur etwas wässriger, der Flüssigkeitsgehalt des Organismus ändert sich, von einer Dehydratation der Haut abgesehen, kaum, der Blut-pH bleibt unverändert; dagegen liegt eine ausgeprägte Hypokaliämie vor. Dieser Vergleich mit anderen Tierarten bezieht sich allerdings auf dort durch verschiedene Erreger hervorgerufene Erkrankungen bei Neugeborenen in der Säugeperiode, während bei Kaninchen Tiere betrachtet werden, welche nach dem Absetzen erkranken und bereits Rauhfutter aufnehmen (PHILLIPS u. Mitarb. 1971; LICOIS u. Mitarb. 1978 a). Nur bei Infektionen mit *E. intestinalis* und *E. flavescens* treten reproduzierbar Todesfälle auf. Wenn keine bakteriellen Komplikationen hinzutreten, erholen sich Kaninchen vom Ende der zweiten Woche an, unabhängig von der Kokzidienspezies (COUDERT u. Mitarb. 1995).

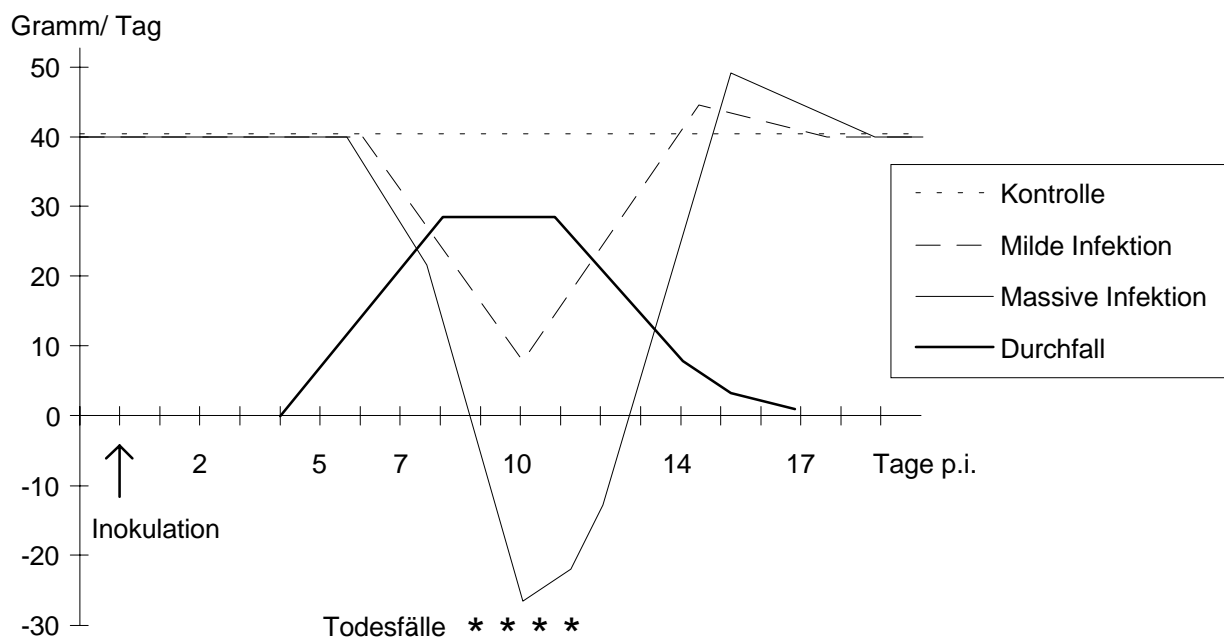


Abb. 4: Schematische Darstellung der täglichen Körpergewichtszunahme, der Intensität von Durchfällen und der Mortalität bei Kaninchen im Verlauf von Kokzidieninfektionen (neugezeichnet nach COUDERT u. Mitarb. 1993; LICOIS 1995; LICOIS u. Mitarb. 1995).

2.7 Immunität gegen Kokzidien

Überstandene Kokzidieninfektionen hinterlassen bei Kaninchen eine starke Immunität (COUDERT u. Mitarb. 1995). ROSE (1987) definiert Immunität gegen Kokzidien mit einer Verringerung der Anzahl Parasiten, die ihren Lebenszyklus vollenden, welche sich in verminderter Ausscheidung gegenüber Kontrolltieren (partielle Immunität) bis hin zu vollständiger Unterdrückung der Vermehrung niederschlagen kann.

Nach ROMMEL (1970) basiert die erworbene Immunität gegen Kokzidiose auf durch Lymphozyten vermittelten zellulären Abwehrmechanismen. Obwohl sich im Serum immuner Tiere Antikörper nachweisen lassen, schlugen viele Versuche fehl, diesen Schutz passiv durch Serum zu übertragen. Auch sekretorische, schleimhautassoziierte Antikörper scheinen bei der Immunität keine wesentliche Rolle zu spielen. Den Beweis für die überragende Bedeutung der zellulären Abwehr erbrachte HEYDORN (1970), dem es bei stark ingezüchteten Ratten gelang, mit intraperitonäaler Verabreichung von Lymphozyten von gegen *E. nieschulzi* immunen Spender- auf susceptible Empfängertiere die Immunität adoptiv zu übertragen.

Die Immunität gegen Kokzidien ist streng speziesspezifisch; durch überstandene Infektion mit einer Art erworbene Immunität schützt nicht vor Infektionen mit anderen Arten. Die Spezifität kann sich selbst auf bestimmte Stämme einer Spezies beschränken und bei Infektion mit anderen Stämmen stärkere Patenz auslösen, als dies bei Zweitinfektionen mit dem homologen Stamm der Fall wäre. So war nach Infektion mit 10^3 Oozysten der BAL-, PAP- und ZUN-Linien von *E. perforans* und nachfolgender Reinfektion mit der PAP-Linie nur bei den zuvor mit dem homologen Stamm infizierten Kaninchen eine vergleichsweise gute Immunisierung festzustellen, nicht aber bei den bei der Erstinfektion mit anderen Linien inokulierten Tieren. Allerdings ist *E. perforans* im Vergleich zu anderen Kokzidienspezies des Kaninchens nur schwach immunogen (LICOIS u. Mitarb. 1992 b). Bei der hochpathogenen Spezies *E. intestinalis* genügte eine Inokulation zum Aufbau einer Immunität, die Oozystenausscheidung und klinische Symptome bei Reinfektionen deutlich reduzierte. Wiederholte Reinfektionen führten zu steriler Immunität ohne nachweisbare Oozystenausscheidung; diese Immunität ließ sich weder durch kombinierte Gabe von Cortikosteroiden mit Zytostatika, das zu Durchfall führende Antibiotikum Ampicillin, Infektion mit *Escherichia coli*, noch durch Infektion mit einer heterologen Kokzidienspezies, *E. piriformis*, durchbrechen (LICOIS u. COUDERT 1980 b).

Die sich in suszeptiblen Wirten entwickelnden Stadien von Kokzidien unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, beim Wirt protektive Immunität gegen Reinfektionen auszulösen. Sporozoiten besitzen offenbar nur eine geringe Immunogenität. JEFFERS und LONG (1984) verabreichten täglich 15 Infektionsdosen eines Decoquinat-empfindlichen *E.-tenella*-Stammes an Hühner, die zeitgleich mit diesem Kokzidiostatikum behandelt worden waren, was zu einer hohen Zahl inaktivierter Sporozoiten im Caecum führte. Die Tiere waren gegenüber einer nachfolgenden Infektion mit einem Decoquinat-resistenten *E.-tenella*-Stamm kaum geschützt. Darüberhinaus unterstrich der Ausbruch der Infektion nach Absetzen des Kokzidiostatikums durch zuvor gehemmte Decoquinat-empfindliche Sporozoiten deren Lebensfähigkeit. McDONALD und Mitarbeiter (1986) verglichen die Immunogenität der ersten Schizontengeneration eines frühreifen (precocious) *E.-tenella*-Stammes mit der des Wildstamms. Frühreife Linien zeichnen sich durch eine gegenüber dem Wildstamm verringerte Zahl von Schizontengenerationen aus, ihr Vermehrungspotential und damit die

Zahl produzierter Oozysten ist geringer. Die Infektionsdosen von frühreifen *E. tenella* und dem Wildstamm wurden deshalb so berechnet, daß beide Stämme in etwa die gleiche Zahl von Oozysten produzierten. Diese kam bei der frühreifen Linie ausschließlich durch die erste und einzige, beim Wildstamm durch drei Schizontengenerationen zustande. Nachfolgende Infektionen mit dem Wildstamm zeigten, daß die mit der frühreifen Linie immunisierten Hühner besser geschützt waren als die mit dem Wildstamm inokulierten; die hohe Zahl von Schizonten der ersten Generation vermittelte somit einen besseren Schutz als die kombinierten Eigenschaften von erster, zweiter und dritter Schizontengeneration beim Wildstamm. Infektionen mit Schizonten der zweiten Generation des Wildstammes bei zuvor mit der frühreifen Linie immunisierten Tieren zeigte einen gewissen Schutz durch die vorangegangene Infektion mit der ersten Schizontengeneration an und deutete auf Kreuzimmunität zwischen den einzelnen Entwicklungsstadien hin (MCDONALD u. Mitarb. 1986). Gamonten gelten als weniger immunogen als asexuelle Stadien. Wiederholte Verabreichung von Merozoiten aus der der Gamogonie vorangehenden Schizontengeneration lösten nachfolgende, auf Gamonten beschränkte Infektionen aus. So behandelte Tiere waren gegenüber Infektionen mit sexuellen oder asexuellen Stadien wenig oder nicht geschützt (ROSE 1987).

In immunen Wirten werden bereits frühe Entwicklungsstadien von Kokzidien gehemmt. Der für die Entwicklung in Enterozyten erforderliche Transport in die Darmkrypten unterblieb bei *E. tenella*-Sporozoiten in immunen Hühnern. Die Sporozoiten schienen blockiert, wenn auch morphologisch unverändert, und konnten ihre Entwicklung nach Transfer in susceptible Wirte fortsetzen. Die Immunität äußert sich in einer mehrere Entwicklungsstadien umfassenden Abfolge: 1. Zunächst kommt es zu einer Reduzierung der Zahl invasionsfähiger Sporozoiten. 2. Anschließend wird ein großer Teil der in Enterozyten einwandernden Sporozoiten in ihrer Entwicklung gehemmt; dieser Vorgang ist zunächst reversibel. 3. Daraufhin kommt es zur Degeneration vieler sich entwickelnder Schizonten der ersten Generation. 4. Schließlich treten vergleichbare Effekte bei von ausreifenden Schizonten stammenden Merozoiten ein. Die Immunität baut sich progressiv auf und verstärkt sich möglicherweise mit jeder einzelnen Entwicklungsphase der Parasiten. In partiell immunen Wirten gelingt es einigen Erregern, ihren Zyklus abzuschließen (ROSE 1987).

Die durch das Immunsystem bedingte Abwehr gegen Kokzidien ist abzugrenzen von der natürlichen Resistenz säugender Jungkaninchen, welche auf anderen Mechanismen beruht.

2.7.1 Jugendresistenz säugender Kaninchen

Während der Säugeperiode sind Jungkaninchen unter normalen Aufzuchtbedingungen vor Kokzidieninfektionen geschützt (Jugendresistenz). Infektionsversuche an säugenden Jungtieren nicht-immuner Zibben führten bei ersteren weder zu Erkrankungen, noch zur Produktion von Oozysten oder Ausbildung einer Immunität (COUDERT u. Mitarb. 1991).

Diese Jugendresistenz läßt sich experimentell mit verschiedenen Maßnahmen durchbrechen. So begünstigt die Aufnahme von Trockenfutter (Pellets) die Vermehrungsfähigkeit von Kokzidien, und zwar in dem Maß, in dem Muttermilch aus der Ration verdrängt wird. Da Jungtiere bei einem Abfall der Milchleistung, wie er nach Erkrankung der Zibbe auftreten kann, auf Pellets ausweichen, sind sie in solchen Fällen auch aufgrund ihrer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber Kokzidien gefährdet. Volle Suszeptibilität wird mit dem Absetzen erreicht. Auch Verabreichung der Folsäurevorstufe para-Aminobenzoessäure (PABA) führt nach Inokulation von Oozysten zu nachweisbarer Patenz. Die nach PABA-Verabreichung erzielbaren Vermehrungsraten bleiben jedoch gering und führen nicht zur Ausbildung einer Immunität. Schließlich können auch Kryptosporidieninfektionen oder Verabreichung eines attenuierten Myxomatose-Lebendimpfstoffs bei säugenden Jungkaninchen die Vermehrung von Kokzidien ermöglichen. Als für die Jugendresistenz verantwortliche Mechanismen werden ein für die Exzystierung ungeeignetes Milieu der Darmflora säugender Kaninchen, para-Aminobenzoensäuremangel sowie eine Parasiten hemmende Komponente in der Muttermilch diskutiert. Die geringgradige Vermehrung von Kokzidien in mit Kryptosporidien infizierten oder gegen Myxomatose geimpften säugenden Kaninchen weist auch auf eine mögliche Rolle anderer Mechanismen hin, da beiden Faktoren immunsupprimierende Wirkungen zugeschrieben werden (COUDERT u. Mitarb. 1991).

DÜRR und PELLÉRDY (1969) gelang die Vermehrung von *Eimeria stiedai* in wenige Tage alten Kaninchen nach parenteraler wie nach oraler Applikation. Bei oraler Inokulation kamen hier extrem hohe Dosen von über einer Million Oozysten zum Einsatz; bei einem nach fünf Tagen verendeten Tier waren leere Oozystenhüllen im Darm nachweisbar. Dagegen gelang die Infektion säugender Kaninchen mit einer Mischung verschiedener Darmkokzidien nur, wenn diese als mit Pankreasenzymen exzystierte Sporozysten oder Sporoziten verabreicht worden waren. Bei mit intakten Oozysten oral inokulierten Jungkaninchen war keine Vermehrung von Darmkokzidien nachweisbar.

Auch SCHRECKE und DÜRR (1970) gelang die Infektion junger Kaninchen sowie Mäuse, Ratten und Hundewelpen durch Inokulation hoher Dosen von Kokzidienoozysten ab dem ersten Lebenstag. Ein absoluter Schutz junger, noch saugender Tiere gegen einen Befall mit Kokzidien besteht somit nicht. Die Empfänglichkeit während der Periode der Muttermilchaufnahme ist aber auch nach dieser Untersuchung gering und steigt mit dem Absetzen stark an, während Hühnerküken sich bereits vom ersten Lebenstag an gut mit Kokzidien infizieren lassen.

2.7.2 Antikörper bei Kokzidieninfektionen

Spezifische Antikörper gegen *Eimeria nieschulzi* bei Ratten wurden von ROSE und Mitarbeitern (1984 b) im Detail untersucht. Die Patenz vom siebten bis zwölften Tag *post infectionem* (p.i.) wurde begleitet von einem starken Anstieg spezifischen Immunglobulins M (IgM) im Serum und

darauffolgendem Abfall bis zum 22. Tag p.i. Eine Zweitinfektion am 31. Tag löste keinen erneuten Anstieg des IgM-Serumspiegels aus. Dagegen trat bei Immunglobulin G (IgG) mit den Subklassen IgG1, IgG2a und IgG2b erst ab etwa dem zehnten Tag p.i. ein Anstieg der Serumspiegel auf, der sich bis zum 30. Tag p.i. fortsetzte. Einen weiteren Anstieg von IgG-Subklassen nach der Zweitinfektion am 31. Tag p.i. deuten die Autoren als spezifische anamnestiche Reaktion. In der Galle und Überständen von Darmspülungen kam es zu einem deutlichen Anstieg von Immunglobulin A (IgA) am achten und neunten Tag p.i., gefolgt von einem Abfall gegen Ende der Patenz. Nach einer Zweitinfektion war wiederum IgA in Galle und Darmüberstand nachweisbar. In einer ebenfalls mit *E. nieschulzi* an Ratten durchgeführten Arbeit konnten SMITH und Mitarbeiter (1995) den kurzen, deutlichen Verlauf der IgM-Antwort im Serum bestätigen. Diese Autoren fanden dagegen nur schwache Anzeichen für eine spezifische anamnestiche Reaktion bei IgG-Subklassen nach Zweitinfektion. Da diese hier bereits am 20. Tag nach der Primärinfektion erfolgte und Serumspiegel der IgG-Subklassen ihr Maximum erst um den 25. Tag p.i. erreichten, ist es denkbar, daß die Sekundärantwort durch noch von der Erstinfektion herrührende Titeranstiege verschleiert worden ist. Der Verlauf von IgA im Überstand von Darmproben unterschied sich deutlich von dem von ROSE und Mitarbeitern (1984 b) beschriebenen; statt eines kurzen Anstiegs und Abfalls bis zum zwölften Tag stieg intestinales IgA erst nach Ende der Patenz an und nahm bis zum 28. Tag p.i. stetig zu. Eine anamnestiche Reaktion auf die Zweitinfektion am 20. Tag p.i. war nicht sehr ausgeprägt und fiel mit hohen IgA-Werten in dieser Phase zusammen (SMITH u. Mitarb. 1995).

Immunglobuline in Serum und Galle von mit *E. tenella* infizierten Hühnern zeigen einen ähnlichen Verlauf: der Beginn der Patenz am achten Tag wird begleitet von einem deutlichen Anstieg von IgM, der mit Sistieren der Oozystenausscheidung am 14. Tag p.i. abklingt. Nachfolgende Infektionen am 22. und 44. Tag führen zu keinen markanten Veränderungen der IgM-Serumspiegel. Dagegen sind Erst- als auch nachfolgende Infektionen von deutlichen IgG-Titeranstiegen am neunten Tag p.i. begleitet, deren Muster dem der Primärinfektion ähnelt. In der Galle treten IgA Antikörper um den neunten Tag p.i. auf; nachfolgende Infektionen führen zu einem schwächeren Anstieg von Antikörpern dieser Klasse. In der Galle von Hühnern ist nach Kokzidieninfektion ferner ein Auftreten von Antikörpern der IgM-Klasse zu beobachten (MOCKETT u. ROSE 1986).

COUDERT und Mitarbeiter (1978) stellten bei mit *E. flavescens* und *E. intestinalis* infizierten Kaninchen einen Anstieg der Gammaglobuline im Blutplasma von 0,85 g/dl auf 1,29 g/dl am 14. Tag p.i. fest. Die Patenz beginnt bei beiden Spezies am neunten und endet am 13. bzw. 14. Tag p.i.; am zehnten Tag p.i. waren die Gammaglobulinwerte infizierter gegenüber denen der Kontrolltiere unverändert. In einer Untersuchung mit einem frühreifen Stamm von *E. magna* an trächtigen Zibben waren die Serumspiegel von spezifischem IgG in den ersten vier Wochen nach Immunisierung

mit einer geringen Dosis von 10^3 Oozysten und zwei darauffolgenden Boosterinfektionen nicht nennenswert erhöht (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1996).

Bei mit frühreifen *E. magna* immunisierten trächtigen Zibben kam es dagegen peripartal zu einem Anstieg von spezifischem Serum-IgG. Obwohl diese Antikörper zum Teil auf diaplazentarem oder kolostralem Weg an die Nachkommen weitergegeben wurden, ließ sich bei diesen nach dem Absetzen kein Schutz gegen eine Infektion mit dem homologen Erregerstamm nachweisen (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1996). Der Übergang spezifischer Antikörper gegen Kokzidien vom Muttertier auf Nachkommen wurde auch bei Rindern und Schafen beschrieben. FIEGE und Mitarbeiter (1992) stellten bei Kälbern individuell variierende Titer von Antikörpern gegen *E.-bovis*-Merozoitenantigene fest, die mit dem Kolostrum übertragen worden waren. Ein Zusammenhang zwischen Antikörpertitern und Immunität gegenüber experimenteller Infektion ließ sich nicht herstellen; einen Aufschluß darüber, ob kolostrale Antikörper Kälbern Schutz gegen Infektion mit *E. bovis* bieten können, lieferten die Daten nicht. NOLAN und Mitarbeiter (1986) beschrieben den Verlauf maternaler Antikörper bei Lämmern im Hinblick auf eine mögliche serologische Diagnostik von Infektionen mit *E. faurei* und *E. ovinoidalis*; Interferenz von Antikörpern der Muttertiere mit denen der Nachkommen würde zu unspezifischen Ergebnissen führen. Während maternale Antikörper im Laufe von fünf Wochen abfielen, führte eine experimentelle Infektion am 27. bzw. 34. Lebenstag bis zum 14. Tag p.i. zu keiner signifikanten Antikörperproduktion bei den Lämmern. Klinische Symptome treten zwischen zwölftem und 14. Tag p.i. auf, deshalb wurde der Nachweis humoraler Antikörper gegen Merozoitenantigen für die Diagnostik am Einzeltier als ungeeignet bewertet. Da IgG-Serumspiegel bis zum 50. Tag p.i. kontinuierlich ansteigen, könnte das Verfahren unterstützende Informationen in der Herdendiagnostik liefern. Es traten allerdings erhebliche Kreuzreaktionen auf; nur Sera von mit *E. faurei* infizierten Tieren reagierten spezifisch mit Merozoitenpräparationen dieser Spezies (NOLAN u. Mitarb. 1996).

Nachdem die Übertragung von Immunität gegen Kokzidien durch Verabreichung von Seren immuner Tiere lange Zeit nicht möglich schien (ROMMEL 1970), gelang es ROSE (1971) erstmals, mit Seren von zwei bis drei Wochen zuvor mit *E. maxima* infizierten Hühnern eine Schutzwirkung bei voll suszeptiblen Empfängertieren nachzuweisen. Die Oozystenproduktion in Empfängertieren wurde um 50 % und mehr unterdrückt, das Ausmaß des übertragenen Schutzes war dabei von der Menge übertragenen Serums abhängig und konnte durch hohe Infektionsdosen bei den Empfängern verringert werden. Die Schutzwirkung war größer, wenn Serumgaben zum Zeitpunkt früher Entwicklungsphasen des Parasiten erfolgten, als Gaben in späteren Abschnitten des Entwicklungszyklus. Die mit Serum von mit *E. maxima* infizierten Spendern übertragene Immunität war spezifisch und schützte nicht vor Infektionen mit *E. praecox* oder *E. acervulina*.

Die Erfolglosigkeit früherer Übertragungsversuche ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß bei diesen Sera vollständig immuner Spendertiere mit geringem Antikörpergehalt verwendet wurden. Die beste Schutzwirkung wird mit Serum oder auch Eidotter von Spendertieren übertragen, die ihrerseits gerade einen hohen Grad an Immunität erreichen (ROSE 1987). Obwohl die Immunität gegenüber Reinfektionen mit Sicherheit T-Zell-abhängig ist, wird die Rolle von Antikörpern bei Primärinfektionen mit Kokzidien durch die Tatsachen deutlich, daß eine Schutzwirkung prinzipiell mit Serum übertragbar ist, daß Extrakte von IgA-haltigem Caecuminhalt *in vitro* Invasion und Entwicklung von Sporozoiten hemmen können, und daß antikörperdefiziente Mäuse oder bursektomierte Hühner eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Erstinfektionen aufweisen. Antikörper fungieren als „erste Verteidigungslinie“ gegen Kokzidien. IgG scheint dabei gegenüber IgM eine größere Bedeutung zuzukommen, da bei Hühnern erfolgreiche Übertragungsversuche mit Sera mit deren IgG-Gehalt korrelierten, IgG-Extrakte aus Eidotter Schutzwirkung übertragen und bei erfolgreich verlaufenen passiven Immunisierungen wegen fehlender anamnestischer Reaktion vermutlich kein IgM, sondern nur IgG übertragen wurde (ROSE u. Mitarb. 1984 b).

2.7.3 Zellvermittelte Immunität gegen Kokzidien

Das Unvermögen thymusloser Mäuse und Ratten, Immunität gegen Reinfektionen mit Kokzidien aufzubauen, und der protrahierte Verlauf von Primärinfektionen bei diesen Tieren zeigt die essentielle Funktion von T-Zellen für die protektive Immunität gegen Kokzidien (ROSE u. Mitarb. 1979, 1984 a). Labormäuse als Wirte von mindestens acht verschiedenen Kokzidienspezies stellen aufgrund ihrer gut definierten genetischen und immunologischen Eigenschaften ein ausgezeichnetes Modell dar, um die Suszeptibilität und Immunität gegenüber Kokzidien zu beschreiben (ROSE u. Mitarb. 1984 a).

ROSE und HESKETH (1986) stellten in Arbeiten mit *Eimeria vermiformis* bei BALB/c- und C57BL/6- (B6) Mäusen in Primärinfektionen eine verlängerte Patenz in B6-Mäusen fest. Nach CHEISSIN (1972) ist die Zahl von Schizontengenerationen, die der Gamogonie vorausgehen, bei einer gegebenen Kokzidienspezies festgelegt. Der Entwicklungszyklus von Kokzidien ist selbstlimitierend, was sowohl in der speziestypischen Dauer der Patenz als auch aus deren charakteristischem Verlauf deutlich wird. Dieses Paradigma wird durch Untersuchungen bei thymuslosen Mäusen bestätigt, bei denen die Oozystenausscheidung nur geringfügig erhöht und in ihrer Dauer unverändert war (ROSE und HESKETH 1986). Die bei *E. vermiformis* beobachtete verlängerte Patenz in B6-Mäusen wurde dagegen auf zusätzliche Schizontengenerationen in diesem suszeptiblen Mäusestamm zurückgeführt. *E. vermiformis* weicht als „flexible“ Spezies von der Regel ab, nach der die Zahl ungeschlechtlicher Zyklen fest vorgegeben ist. Die unterschiedliche Empfänglichkeit von BALB/c- und B6-Mäusen gegenüber *E. vermiformis* ist immunologisch bedingt. In durch Röntgenbestrahlung oder Corticosteroidinjektion immunsupprimierten BALB/c-Mäusen

verlängerte sich die Patenz, wie auch beim B6-Stamm. Die verkürzte Patenz von *E. vermiformis* in unbehandelten BALB/c-Mäusen deutet auf eine immunologische Kontrolle der Primärinfektionen bei diesen Tieren hin (ROSE u. Mitarb. 1985).

Die Immunität gegen *E. vermiformis* ließ sich in mit 200 Rad (2 Gray) bestrahlten und anschließend mit Lymphozyten immunologisch restituierten NIH-Mäusen mit einer vergleichsweise geringen Zahl von 5×10^7 Zellen aus Mesenteriallymphknoten (MLN) adoptiv übertragen (ROSE u. Mitarb. 1988 b). HEYDORN (1970) verwendete zur adoptiven Übertragung der Immunität gegen *E. nieschulzi* bei Ratten $1,0 - 1,2 \times 10^9$ MLN-Zellen von fünf bis sechs Spendertieren. Diese Diskrepanz kann auf die erhöhte Empfindlichkeit des Testsystems durch vorherige Bestrahlung der Zellen empfangenden NIH-Mäuse zurückzuführen sein. Nur zwischen neuntem und 14. Tag nach Primärinfektion des Spendertieres gewonnene MLN-Zellen mit hohem Anteil teilungsaktiver Lymphozyten übten Schutzwirkung aus; Zellen von mit mitosehemmendem Vinblastin behandelten Spendermäusen übertrugen nur geringen Schutz. Die protektiven Wirkungen übertragener Milzzellen waren gering, $3,5 \times 10^8$ Splenozyten schützten schwächer vor Infektion als $0,5 \times 10^7$ übertragene MLN-Zellen. Ein Zusammenhang zwischen Titern von Serumantikörpern gegen *E. vermiformis* bei Empfängertieren und der durch Zellübertragung vermittelten Schutzwirkung bestand nicht (ROSE u. Mitarb. 1988 b). ROSE und Mitarbeiter (1988 a) übertrugen unterschiedliche Subpopulationen von Lymphozyten von gegen *E. vermiformis* immunisierten NIH-Mäusen auf bestrahlte Empfängertiere. Milz- und MLN-Zellen der Spendertiere wurden mittels Passage durch Nylonwolle in adhärente und nicht-adhärente Fraktionen aufgeteilt, die erhöhte Anteile an B- (adhärenten) bzw. T- (nicht-adhärenten) Lymphozyten enthielten. Während B- und T-Zell-angereicherte Fraktionen keine Unterschiede in ihrer Schutzwirkung aufwiesen, verloren mit Anti-CD4⁺-Antikörpern behandelte nylonadhärente Zellen jegliche protektive Wirkung. Um T-Lymphozyten mit CD8⁺-Rezeptor verarmte MLN-Zellen aus der nicht-adhärenen Fraktion behielten dagegen ihre schützende Wirkung. Auch thymektomierte und *in vivo* mit Antikörpern gegen CD4⁺-Zellen behandelte Mäuse zeigten erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Primärinfektionen mit *E. vermiformis*, während nur thymektomierte oder zusätzlich mit Anti-CD8⁺-Antikörpern behandelte Mäuse keine Unterschiede in der Suszeptibilität gegenüber Kontrolltieren aufwiesen. T-Zellen mit CD4⁺-Rezeptor, zu denen die T-Helferzellen gehören, sind somit Träger der adoptiven Immunität gegen *E. vermiformis*, und von Bedeutung bei der Kontrolle von Primärinfektionen (ROSE u. Mitarb. 1988 a).

Die Mechanismen, über die CD4⁺-T-Zellen Primärinfektionen mit Kokzidien limitieren, beruhen möglicherweise auf ihrer Mitwirkung bei zytotoxischen Reaktionen, der Produktion von direkt gegen Parasiten gerichteten Lymphokinen oder, in geringerem Maße, in ihrer Unterstützung bei der Bildung protektiver Antikörper. Während die Verabreichung von gegen CD4⁺-Zellen gerichteten Antikörpern während einer Primärinfektion mit *E. vermiformis* die Ausbildung der Immuni-

tät gegenüber nachfolgender Zweitinfektion stören kann, bleibt die Zerstörung von CD4⁺-Zellen bei bereits immunen Mäusen ohne Folgen auf den Verlauf nachfolgender Infektionen. Dagegen führt eine Verarmung an CD8⁺-Zellen, zu denen T-Suppressor- wie auch zytotoxische T-Zellen gehören, in zuvor immunisierten Mäusen zu erhöhter Oozystenausscheidung bei nachfolgenden Infektionen mit der homologen Kokzidienspezies *E. vermiformis* und *E. pragensis*. Der Effekt einer Zerstörung von CD8⁺-Zellen auf die Abwehrlage immunisierter Mäuse bleibt jedoch gering und zeigt sich nur in einer gegenüber Kontrolltieren leicht erhöhten Oozystenproduktion. Weder die Verarmung an CD4⁺- noch an CD8⁺-Zellen kann bei Mäusen eine vorhandene Immunität gegen Kokzidien wesentlich unterdrücken (ROSE u. Mitarb. 1992).

Das von T-Zellen gebildete makrophagenstimulierende γ -Interferon (IFN- γ) spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Primärinfektionen mit Kokzidien. Mit monoklonalen Antikörpern gegen IFN- γ behandelte BALB/c-Mäuse schieden bei einer Erstinfektion mit *E. vermiformis* während einer verlängerten Patenz deutlich erhöhte Oozystenzahlen aus. Dieser Effekt war von der Dosis der verabreichten IFN- γ -Antikörper abhängig und bei Antikörperbehandlung vom zweiten Tag vor bis zum siebten Tag nach Infektion zu beobachten. Allerdings nahm die die Entwicklung des Parasiten fördernde Wirkung bei Antikörpergabe vom vierten zum siebten Tag p.i. hin ab, was darauf hindeutet, daß die Vermehrung des Erregers bis zum vierten Tag p.i. unbeeinflusst von der Wirtsabwehr stattfand, welche durch Antikörpergaben zu späteren Zeitpunkten zunehmend weniger beeinflusst wurde. Die Verabreichung von IFN- γ -Antikörpern während der Primärinfektion beeinflusste die Ausbildung einer stabilen Immunität gegenüber einer Zweitinfektion nicht. Auch eine Gabe an immune Tiere während der Zweitinfektion blieb ohne Auswirkung auf deren Verlauf. IFN- γ ist damit kein wesentlicher Mediator der Resistenz gegen Reinfektionen (ROSE u. Mitarb. 1989). Mit *E. pragensis* infizierte und mit IFN- γ -Antikörpern behandelte Mäuse zeigen auch nach Reinfektion eine erhöhte Oozystenproduktion. Da die schwach immunogene Spezies *E. pragensis* nach einmaliger Infektion keine vollständige Immunität hinterläßt, sondern nach Reinfektion meist noch geringe Oozystenausscheidung zu beobachten ist, ist es denkbar, daß die durch IFN- γ -Verarmung verstärkte Ausscheidung auf Mechanismen ähnlich denen bei Erstinfektionen mit *E. vermiformis* zurückzuführen ist. Klinische Symptome bei Primärinfektionen mit *E. pragensis* werden nach Gabe von IFN- γ -Antikörpern verstärkt (ROSE u. Mitarb. 1991).

Die unterschiedliche Suszeptibilität verschiedener Mäusestämme gegenüber Primärinfektionen mit *E. vermiformis* spiegelt sich auch in der Produktion von IFN- γ wider. Vergleichsweise unempfindliche BALB/c-Mäuse zeigten bereits am fünften Tag p.i. maximale Spiegel von IFN- γ bei hoher Proliferationsrate unter MLN-Zellen, wodurch die letzte Schizontengeneration des Parasiten gehemmt wurde. Bei voll suszeptiblen B6-Mäusen traten Maxima der IFN- γ -Produktion und der Proliferation in MLN-Zellen erst am neunten Tag p.i. und damit nach Beginn der Patenz am ach-

ten Tag auf, welche sich so deutlich verlängerte. IFN- γ -Spiegel immuner Tiere änderten sich nach Reinfektion kaum und ähnelten denen von Kontrolltieren (WAKELIN u. Mitarb. 1993).

VERVELDE und Mitarbeiter (1996) haben Lymphozytenpopulationen in der Lamina propria des Darms von mit *E. tenella* infizierten Hühnern untersucht. Nach Primärinfektionen kam es zu einem erheblichen Anstieg von CD4⁺-T-Zellen, während nach Reinfektionen der Anteil von CD8⁺-den der CD4⁺-T-Zellen überwog. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von ROSE und Mitarbeitern (1992) bei mit *E. vermiformis* infizierten Mäusen. Nach Primärinfektionen naiver Hühner befanden sich Sporozysten hauptsächlich innerhalb oder in der Nähe von Makrophagen, während die Erreger nach Reinfektionen immuner Tiere vorwiegend in oder in der Nachbarschaft von Zellen mit CD3⁺- (alle T-Zellen), CD8⁺- oder $\alpha\beta$ -Rezeptor (CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen) anzutreffen waren. Die rechnerische Betrachtung der beteiligten T-Zell-Populationen ergab, daß sich bei naiven Tieren Sporozysten häufiger bei oder in $\gamma\delta$ -Zellen ohne CD8⁺-Rezeptor befanden, während sie bei immunen Hühnern meist bei oder in CD8⁺-Zellen der $\alpha\beta$ - oder $\gamma\delta$ -T-Zell-Familien lagen. Der Anteil von $\gamma\delta$ -Zellen mit CD8⁺-Rezeptor in der Lamina propria stieg bei naiven wie bei immunen Tieren an. T-Lymphozyten mit $\gamma\delta$ -Rezeptor treten hauptsächlich in Schleimhäuten auf und können direkt an Antigene binden, ohne daß ihnen diese zuvor in Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) präsentiert worden wären. Der Anstieg von $\gamma\delta$ -T-Zellen mit CD8⁺-Rezeptor nach Infektion war möglicherweise auf einen phänotypischen Wandel von CD8⁻ zu CD8⁺ zurückzuführen, der einen aktivierten Zustand dieses Zelltyps darstellen könnte. Da bei Reinfektionen die Mechanismen der Immunantwort vermutlich von Zellen in der Lamina propria ausgingen, spielten $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten eine Rolle als Effektorzellen bei der Ausschaltung von Kokzidien in immunen Wirten (VERVELDE u. Mitarb. 1996).

ROSE und Mitarbeiter (1996 a) konnten in Untersuchungen an mit *E. vermiformis* infizierten BALB/c-Mäusen, deren $\gamma\delta$ -T-Zell-Populationen mit monoklonalen Antikörpern reduziert worden waren, hingegen zeigen, daß $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten weder bei Primär- noch bei Reinfektionen eine entscheidende Funktion bei der Kontrolle von Kokzidien ausüben. Obwohl $\gamma\delta$ -T-Zellen nicht vollständig, sondern nur zu 63 - 97 % unterdrückt wurden und Oozystenausscheidungen nach Primär- wie Reinfektionen teilweise uneinheitliche Ergebnisse erbrachten, bestand doch kein Zusammenhang zwischen dem Anteil verbliebener $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten und Oozystenanzahlen. T-Zellen mit $\gamma\delta$ -Rezeptor kommt demnach keine bedeutende Rolle beim Aufbau oder der Kontrolle von Primärinfektionen mit Kokzidien zu, und sie fungieren nicht als Effektorzellen bei Reinfektionen. Allerdings erschwert der redundante Aufbau des Immunsystems mit kompensatorischem Ausgleich ausgeschalteter Effekte die eindeutige Zuordnung von für die Immunität gegen Kokzidien verantwortlichen Mechanismen (ROSE u. Mitarb. 1996 a). ROBERTS und Mitarbeiter (1996) haben bei Knock-out-Mäusen den Verlauf von *E.-vermiformis*-Infektionen untersucht. Bei Tieren mit kongenitalem Mangel an $\gamma\delta$ -T-Lymphozyten zeigte sich eine überschießende Reaktion von $\alpha\beta$ -T-Zel-

len auf anhaltende Antigenpräsentation bei Primärinfektionen, die sich in Villusblutungen und hämorrhagischer Enteritis äußerte. Die adoptive Übertragung von CD4⁺-Zellen immuner an $\alpha\beta$ -T-Zell-defiziente Mäuse konnte die Oozystenproduktion infizierter Empfängertiere um 70 % gegenüber der unsupplementierter $\alpha\beta$ -Knock-out-Mäuse verringern, was die entscheidende Rolle von $\alpha\beta$ -T-Zellen bei der Immunität gegen *E. vermiformis* unterstreicht. Tiere ohne $\gamma\delta$ -T-Zellen waren gegenüber Zweitinfektionen immun und zeigten keine enteralen Blutungen, bei immunen Mäusen traten weniger zelluläre Reaktionen in Mesenteriallymphknoten und Mukosa auf. Offenbar spielt die Regulation der $\alpha\beta$ -T-Zell-Antwort durch $\gamma\delta$ -T-Zellen nur bei der ersten Antigenpräsentation während der Primärantwort eine Rolle (ROBERTS u. Mitarb. 1996).

Beim Versuch, Mäuse mit ultraschallbehandelten *E. vermiformis*-Sporozoitenzubereitungen parenteral zu immunisieren, beobachteten ROSE und Mitarbeiter (1994) in unterschiedlich empfänglichen Wirtsstämmen gegenläufige Effekte bei nachfolgender oraler Infektion mit homologen Oozysten. Während phänotypisch vergleichsweise unempfindliche BALB/c-Mäuse nach Infektion erhebliche Oozysten Zahlen ausschieden, waren phänotypisch suszeptible C57BL/6 (B6) Mäuse durch vorangegangene Impfung mit Sporozystenantigen gut gegen eine Infektion geschützt; Antigenapplikation führte also zu einer Umkehr der Empfänglichkeit gegenüber *E. vermiformis*. Modulierende Effekte einer Antigeninjektion waren vom MHC-Haplotyp unabhängig, da auch bei histokompatiblen BALB/B- und C57BL/10 (B10) Mäusen gegenläufige Reaktionen auf nachfolgende Infektionen auftraten; die Empfänglichkeit von BALB/B-Mäusen wurde durch verabreichtes Sporozystenantigen erhöht, die von B10-Mäusen vermindert. Intravenöse Verabreichung von *Eimeria-tenella*-Antigen an Hühner der braunes Leghorn (BL) und N-Linien deuteten auf unterschiedliche Reaktionen nach Antigenapplikation bei diesem Wirt hin; Hühner der N-Linie produzierten nach Infektion mehr, BL-Tiere weniger Oozysten als die entsprechenden, nicht mit Sporozystenantigen behandelten Kontrolltiere (ROSE u. Mitarb. 1994).

Parenterale Verabreichung von *Eimeria-vermiformis*-Oozystenantigen an Mäuse führte zu herabgesetzter Zellaktivität in den Mesenteriallymphknoten (MLN), während diese bei oraler Applikation unter Zusatz von Choleratoxin als effektivem Adjuvans erhöht war (ROSE u. Mitarb. 1996 b, 1997). Die phänotypische Umkehr der Empfänglichkeit von BALB/c- und B6-Mäusen nach Antigenapplikation gegenüber Infektionen mit *E. vermiformis* blieb hiervon unberührt. Simultane Infektion mit einer heterologen Kokzidienspezies, *E. pragensis*, beeinflusste den veränderten Verlauf einer *E. vermiformis*-Infektion nach vorheriger Antigenapplikation nicht und zeigt die Speziespezifität der verantwortlichen Mechanismen. Die Antikörpertiter im Blut von mit Oozystenantigen behandelten Mäusen stiegen nach *E. vermiformis*-Infektion in beiden Stämmen an, wobei der Anstieg in parenteral behandelten BALB/c- stärker als in B6-Mäusen ausfiel, nicht mit der Suszeptibilität gegen Infektion korrelierte und somit nicht zur Immunität gegen *E. vermiformis* beitrug. Infektionen nach oraler Antigenverabreichung führten hingegen zu höheren IgG-Werten im Serum

und Überständen von Darmproben bei B6- als bei BALB/c-Mäusen. Lymphozyten von parenteral antigenbehandelten und infizierten BALB/c-Mäusen mit verminderter MLN-Zellaktivität zeigten eine verringerte Fähigkeit, Immunität an susceptible Rezipienten adoptiv zu übertragen. Die empfangenen Zellen vermittelten jedoch einen gewissen Schutz, und auch Lymphozyten von nur mit Antigen behandelten Spendern führten bei den Empfängern zu keiner verstärkten Infektion. Bei B6-Mäusen ließ sich Immunität gegen Infektion mit Zellen sowohl von nur infizierten als auch von parenteral mit Antigen behandelten und infizierten Spendern übertragen; mögliche Effekte der Antigenapplikation wurden durch in beiden Fällen voll übertragene Schutzwirkung überdeckt. *In vitro* Reaktionen von MLN-Zellen mit Oozystenantigen behandelter BALB/c-Mäuse gegenüber einem unspezifischen Antigen (Hühner-Gammaglobulin) zeigten, daß bei diesen kein Zustand der Immunsuppression vorlag. Bei oral mit Antigen behandelten Mäusen zeigte sich, daß die phänotypische Umkehr der Empfänglichkeit mit MLN-Zellen adoptiv übertragbar war. Da die Fähigkeit dieser Zellen, Immunität adoptiv zu übertragen, hauptsächlich auf ihrem Anteil an CD4⁺-Lymphozyten beruht, muß die vorherige Antigenverabreichung einen Einfluß auf diese Subpopulation ausgeübt haben. Während die Ergebnisse bei B6-Mäusen auf Möglichkeiten leicht zu verabreichender Impfungen gegen Kokzidien hindeuten, besteht angesichts der Resultate bei den BALB/c-Mäusen die Gefahr, bei Verabreichung an vergleichsweise unempfindliche Wirte Infektionen stattdessen zu verstärken (ROSE u. Mitarb. 1996 b, 1997).

Bei der Untersuchung der die Effekte bei *E.-vermiformis*-Infektion nach Antigenverabreichung bedingenden Lymphozyten-Subpopulationen stellten ROSE und Mitarbeiter (2000) fest, daß eine Ausschaltung von CD4⁺-T-Zellen mit monoklonalen Antikörpern bei BALB/c-Mäusen die nach oraler Antigengabe erhöhte Empfänglichkeit aufhob. Ebenso erhöhte die Übertragung einer um CD4⁺-T-Zellen angereicherten MLN-Fraktion zuvor mit Antigen behandelter Spender die Suszeptibilität der Empfängertiere. Da normalerweise CD4⁺-T-Zellen Primärinfektionen mit Kokzidien kontrollieren, müssen sich die bei BALB/c-Mäusen durch Antigenverabreichung hervorgerufenen CD4⁺-T-Lymphozyten von jenen unterscheiden, die durch aktive Infektion mit *E. vermiformis* induziert werden. Demgegenüber hatte die Verabreichung einer um CD8⁺-Zellen angereicherten MLN-Fraktion von antigenbehandelten BALB/c-Mäusen bei den Empfängern einen schützenden Effekt. Bei infizierten B6-Mäusen führte die Übertragung der nach Antigengabe an Spender gewonnenen, um CD4⁺-Zellen angereicherten MLN-Fraktion zu verminderter, die der CD8⁺-MLN-Fraktion zu erhöhter Oozystenausscheidung. Eine im Ablauf gleichartige Verabreichung von Parasitenantigen an BALB/c- und B6-Mäuse induzierte bei ersteren gegenüber *E.-vermiformis*-Infektion supprimierende CD4⁺- und schützende CD8⁺-T-Zellen, bei B6-Mäusen dagegen schützende CD4⁺- und supprimierende CD8⁺-T-Zellen (ROSE u. Mitarb. 2000).

Um Aufschluß über die mögliche Rolle der CD4⁺-T-Zell-Subtypen Th1 und Th2 zu erhalten, untersuchten ROSE und Mitarbeiter (2000) darüber hinaus Serumspiegel der Immunglobulin-Sub-

klassen IgG1 und IgG2a sowie die Zytokine IFN- γ und Interleukin-5 (IL-5) in Überständen von MLN-Zellkulturen. Th1- und Th2-Lymphozyten entwickeln sich aus gemeinsamen Vorläuferzellen und sind für die Abtötung intrazellulärer Erreger bzw. die Austreibung intestinaler Parasiten verantwortlich. Bei einigen Protozoeninfektionen wie bei *Leishmania major* schlägt sich eine Fehlleitung der Immunantwort in einer Th1/ Th2-Imbalanz nieder (HEINZEL 1995), oder das Verhältnis von Th1 zu Th2 wechselt im Verlauf einer Infektion, wie bei solchen mit *Plasmodium chabaudi chabaudi* (LANGHORNE u. Mitarb. 1998). Analysen von IFN- γ und IL-5 in mit *E.-vermiformis*-Antigen behandelten BALB/c-Mäusen deuten nicht darauf hin, daß die erhöhte Suszeptibilität gegenüber Infektion Folge einer veränderten Th1/ Th2-Balance der involvierten CD4⁺-Lymphozyten sein könnte. Das Th1/ Th2-Zytokine-Paradigma scheint somit bei Infektionen mit Kokzidien keine Anwendung zu finden (SMITH u. Mitarb. 1995; ROSE u. Mitarb. 2000).

2.8 Biologische Eigenschaften von Kokzidien des Kaninchens

2.8.1 Vermehrungspotential

Die Fähigkeit von Kokzidien des Kaninchens, in empfänglichen Wirten ihren Entwicklungszyklus abzuschließen und Oozysten zu produzieren, läßt sich quantitativ unter zweierlei Gesichtspunkten beschreiben: in Bezug auf die Kokzidienspezies, und bezüglich des Wirtstieres.

Das Vermehrungspotential einer Kokzidienspezies ist definiert durch die Zahl von Oozysten, die nach Inokulation eines empfänglichen Kaninchens mit einer einzelnen Oozyste produziert werden (Tabelle 1). Die nach Inokulation einer Oozyste produzierte Zahl von Erregern liegt bei den Kokzidien des Kaninchens in ähnlichen Größenordnungen und beträgt zwischen $2 - 5 \times 10^6$ Oozysten. Ausnahmen bilden *Eimeria exigua*, *E. piriformis* und *E. stiedai* sowie frühreife Stämme. *E. exigua* produziert $1 - 2 \times 10^5$, *E. piriformis* etwa 2×10^4 Oozysten je inokuliertem Erreger. Das Vermehrungspotential von *E. stiedai* läßt sich nicht zuverlässig bestimmen, da bei der Oozystengewinnung viele Erreger in den Gallengängen verbleiben. Frühreife Stämme von *E. intestinalis*, *E. magna* und *E. media* produzieren zwischen 2×10^3 und 5×10^4 Oozysten je inokuliertem Erreger (COUDERT u. Mitarb. 1989, 1995).

Das auf den Wirt bezogene Vermehrungspotential wird bestimmt durch die höchstmögliche Anzahl Oozysten, die ein empfängliches Kaninchen bei Infektion mit einer bestimmten Spezies zu produzieren imstande ist (Tabelle 1). Von zwei Ausnahmen abgesehen liegt dieser Wert bei allen Kokzidien des Kaninchens bei $1 - 5 \times 10^8$ Oozysten. *E. intestinalis* produziert bis zu $3 - 5 \times 10^9$ Oozysten, *E. vej dovskyi* maximal $1,5 \times 10^9$ Oozysten. Die angegebenen Oozystenzahlen werden bei den meisten Spezies nach Inokulation mit 10^2 Oozysten erreicht, bei *E. exigua*, *E. intestinalis* und *E. vej dovskyi* sind hierfür 10^3 Oozysten, bei *E. piriformis* 10^4 Oozysten erforderlich. Oberhalb dieser Infektionsdosen kommt es zur Plateaubildung, das heißt die Oozystenproduktion er-

hört sich auch bei höheren Infektionsdosen nicht, sondern wird durch Eigenschaften des Wirtsorganismus begrenzt. Die maximale Oozystenausbeute bei frühreifen Kokzidienstämmen gleicht der der entsprechenden Wildstämme, bedingt durch das geringere Vermehrungspotential frühreifer Linien sind bei diesen aber etwa 1000fach höhere Infektionsdosen zum Erreichen des Ausscheidungsplateaus erforderlich. Der Schweregrad einer Erkrankung aufgrund einer Kokzidieninfektion korreliert nicht mit der Anzahl produzierter Oozysten, da die maximale Erregerproduktion bereits bei Infektionsdosen erreicht wird, die um das zehn bis 1000fache unter der klinische Erkrankungen auslösenden Dosis liegt. Für die experimentelle Vermehrung von Erregerstämmen genügen Infektionsdosen, bei denen das Ausscheidungsplateau gerade erreicht wird. Höhere Dosen können zu Todesfällen, klinischen Durchfällen und einer verringerten Zahl ausgeschiedener Oozysten führen. Infektionen mit $1 - 1,3 \times 10^4$ *E. flavescens*- oder *E. intestinalis*-Oozysten lösen schwere Erkrankungen aus. Bei den übrigen Kokzidienspezies des Kaninchens sind für das Auslösen stärkstmöglicher pathogener Effekte Infektionsdosen zwischen 5×10^4 und über 10^5 Oozysten erforderlich. Oozystenzählungen sind für die Diagnostik klinischer Erkrankungen bei Einzeltieren von geringem Wert, sie können aber Aufschluß über die Wirksamkeit verabreichter Antikokzidia, sonstiger Behandlungen sowie sämtlicher Faktoren, die die Vermehrung der Erreger beeinflussen, liefern (COUDERT u. Mitarb. 1989, 1995).

PAKANDL und Mitarbeiter (1996 b) weisen darauf hin, daß die Schizonten von *E. coecicola* bei höheren Infektionsdosen kleiner bleiben und weniger Merozoiten enthalten. Dies erklärt zum Teil, warum sich die Zahl produzierter Oozysten nach Erreichen des Ausscheidungsplateaus nicht mehr proportional zur Größe des Inokulums verhält.

2.8.2 Morphologie, Entwicklung und Pathogenität der einzelnen Kokzidienspezies

Sporulierte Oozysten sind die am leichtesten zugänglichen Lebensformen im Entwicklungszyklus jeder Kokzidienspezies. Ihre morphologischen Eigenschaften dienen daher als wichtiges Kriterium zur Artbestimmung. Aufgrund der hohen Variabilität der Oozystenmorphologie dienen weitere Eigenschaften wie die Dauer der Präpatenz, die Lokalisation von Läsionen im Darmtrakt, ihre Pathogenität sowie ihre Sporulationsdauer bei verschiedenen Temperaturen als Kriterien zur eindeutigen Charakterisierung von Kokzidienspezies (COUDERT u. Mitarb. 1988 b).

Die Kokzidien des Kaninchens lassen sich nach COUDERT und Mitarbeitern (1989, 1995) in hochgradig, mäßig und gering pathogene sowie apathogene Spezies gliedern (Tabelle 1). Die Pathogenität manifestiert sich in der Sterblichkeit, klinischen Durchfällen und Wachstumsdepression und steht innerhalb der Gruppen in umgekehrtem Verhältnis zu den Infektionsdosen, die bei empfänglichen Tieren Erkrankungen auslösen können. *Eimeria intestinalis* und *E. flavescens* zählen zu den hochpathogenen Erregern. Nur mit diesen treten regelmäßig Todesfälle auf. Klinische Durchfälle sind ausgeprägt, und es kommt während der Infektion zu einer drastischen Wachstumsde-

pression, die bis zum Gewichtsverlust reicht (Abb. 4). Die zum Auslösen dieser Effekte erforderlichen Infektionsdosen sind geringer als bei den anderen Gruppen. Zu den mäßig pathogenen Erregern zählen *E. irresidua*, *E. magna*, *E. media* und *E. piriformis* sowie *E. stiedai* als Erreger der Gallengangskokzidiose. Die Mortalität sowie das Auftreten von Durchfällen (außer durch *E. stiedai*) bei Infektionen mit Erregern dieser Gruppe ist dosisabhängig und bei experimenteller Inokulation von mehr als 10^5 Oozysten zu beobachten. Die durch diese Spezies hervorgerufene Wachstumsdepression ist ausgeprägt. *E. exigua*, *E. perforans* und *E. vejnovskyi* sind gering pathogen und führen weder zu Todesfällen noch zu klinischen Durchfällen. Die Wachstumsdepression während einer Infektion ist nachweisbar. Deutliche Effekte treten erst bei Infektionsdosen auf, die über denen der stärker pathogenen Gruppen liegen. *E. coecicola* gilt als apathogen und löst keine Krankheitssymptome aus (COUDERT u. Mitarb. 1989, 1995).

Tabelle 1: Gliederung der Kokzidien des Kaninchens nach Pathogenität. Speziesbezogenes Vermehrungspotential und jenes im gegebenen Wirt, Zahl der Schizontengenerationen und Lokalisation der bei experimentellen Infektionen für die Dauer von drei bis vier Tagen nach der Gamogonie feststellbaren morphologischen Veränderungen (nach CHEISSIN 1972; PELLÉRDY 1974; COUDERT 1979; NORTON u. Mitarb. 1979; STREUN u. Mitarb. 1979; GREGORY u. CATCHPOLE 1986; LICOIS u. Mitarb. 1992 a; COUDERT u. Mitarb. 1995; PAKANDL u. Mitarb. 1996 a, b, c; PAKANDL u. COUDERT 1999; GRÈS u. Mitarb. 2000).

Pathogenität	Spezies	Vermehrungspotential d. Spezies ^a	in geg. Wirt ^b	Präpatenz (Tage) ^c	Schizonten- tengen.	Lokalisation makros- kopischer Läsionen
hochpathogen	<i>E. intestinalis</i>	$3 - 5 \times 10^6$	$3 - 5 \times 10^9$	8,5-9	4	distales Jejunum, Ileum
	<i>E. flavescens</i>	$2 - 5 \times 10^6$	$2 - 5 \times 10^8$	9	5	Caecum, prox. Colon
mäßig pathogen	<i>E. irresidua</i>	$1 - 2 \times 10^6$	$1 - 2 \times 10^8$	9	4	haupts. Jejunum; Ileum
	<i>E. magna</i>	$2 - 4 \times 10^6$	$1,5 - 3 \times 10^8$	7	4	Jejunum; stärker Ileum
	<i>E. media</i>	$1 - 2 \times 10^6$	$2 - 4 \times 10^8$	4,5	3	Duodenum u. Jejunum
	<i>E. piriformis</i>	$1,5 - 2,5 \times 10^4$	$1,5 - 2,5 \times 10^8$	9	3	Colon, bes. <i>Fusus coli</i>
gering pathogen	<i>E. exigua</i>	$1 - 2 \times 10^5$	$1 - 2 \times 10^8$	7	?	Ileum, Entw. intranukleär
	<i>E. perforans</i>	$5 - 6 \times 10^6$	$2 - 4 \times 10^8$	5	2	keine; Entw. i. Duodenum
	<i>E. vejnovskyi</i>	$1 - 1,5 \times 10^6$	$1 - 1,5 \times 10^9$	10	5	dist. Jejunum, Ileum ^d
apathogen	<i>E. coecicola</i>	$3 - 8 \times 10^5$	$3 - 4 \times 10^8$	9	4	Appendix vermiformis ^d
	<i>E. stiedai</i>	e	e	14	6	Leberknötchen, -hypertr.

^a Oozystenproduktion nach Inokulation einer einzelnen Oozyste
^b mit höheren Infektionsdosen bei suszeptiblen Kaninchen maximal erzielbare Oozystenproduktion
^c Ausscheidung im Hartkot. Wegen der Zäkotrophiephase läßt sich diese nur zwischen spätem Nachmittag und frühem Morgen bestimmen. Im Caecum sind Oozysten i.d.R. 12 - 24 Stunden früher anzutreffen.
^d Veränderungen nach Verabreichung sehr hoher Oozystenzahlen
^e Angaben nicht möglich, da viele Oozysten in den Gallengängen verbleiben

Schematische Darstellungen von Oozysten der nachfolgend besprochenen Kokzidienarten sind im Anhang (Kap. 9.6, Abb. 28 und 29) abgedruckt.

Eimeria intestinalis, CHEISSIN 1948

Oozysten von *E. intestinalis* sind birnen- bis diamantenförmig, von gelblich-brauner Farbe und haben eine Länge von $26,1 \pm 2 \mu\text{m}$ bei einer Breite von $18,1 \pm 1,1 \mu\text{m}$. Die Mikropyle ist deutlich ausgebildet, die Oozyste enthält einen großen Oozystenrestkörper, die Sporozysten Sporozystenrestkörper. Die Präpatenz beträgt achteinhalb bis neun Tage. Die Entwicklung vollzieht sich im distalen Jejunum und im Ileum, *E. intestinalis* bildet dabei vier Schizontengenerationen aus. Die aus der vierten Generation hervorgehenden Merozoiten mit weiblicher Determinierung enthalten Amylopektingranula und weisen damit eine Strukturähnlichkeit zu Makrogamonten auf. Im Sektionsbild erscheinen die Wände von Jejunum und Ileum ödematös und von weißlicher Farbe, was durch Gefäßinjektion teilweise überdeckt wird. Das Ileum erhält durch segmentierte Kontraktion der Muskulatur ein geringeltes Aussehen. Bei experimentellen Infektionen kokzidienfreier SPF-Kaninchen wurden Todesfälle ohne vorangehende klinische Durchfälle beobachtet, was auf Einflüsse der begleitenden Darmflora hindeuten könnte. Die in 50 % der Infektionsfälle zum Tod führende Dosis (LD_{50}) von *E. intestinalis* liegt bei $0,5 - 1,0 \times 10^4$ Oozysten. Bei noch höheren Dosen sistiert die Futteraufnahme infizierter Kaninchen am fünften Tag p.i., die Darmpassage verlangsamt sich, der Gipfel der Oozystenausscheidung verzögert sich um etwa einen Tag auf den zwölften Tag p.i., und die Sterblichkeitsrate sinkt. Die Sporulationsdauer bei 22°C beträgt 70 Stunden (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; LICOIS u. Mitarb. 1990, 1992 a; COUDERT u. Mitarb. 1993, 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995; LICOIS 1995).

Frühreife Linie von *Eimeria intestinalis*, INRA 87.20

Durch Selektion einer reinen Linie eines *E.-intestinalis*-Wildstammes auf kurze Präpatenz gelang es LICOIS und Mitarbeitern (1990) erstmals, eine frühreife Linie einer Eimeriaart des Kaninchens zu gewinnen. Hierfür waren bei *E. intestinalis* sechs Passagen mit nachfolgender Selektion auf kurze Präpatenz erforderlich, während die Gewinnung frühreifer Linien von verschiedenen Kokzidienarten des Geflügels zehn bis 71 Passagen erforderte. Oozysten der frühreifen *E.-intestinalis*-Linie haben die gleiche Form wie die des Wildstammes und eine Länge von $27,1 \pm 1,9 \mu\text{m}$ bei einer Breite von $19,1 \pm 1 \mu\text{m}$. Oozysten- und Sporozystenrestkörper sind vorhanden, die Sporozysten und Sporozoiten zeigen gegenüber denen des Wildstammes aber eine morphologische Besonderheit. Sporozoiten in zwei der vier Sporozysten enthalten keine doppelbrechenden Hyalinkörperchen. In den beiden übrigen Sporozysten befindet sich je ein großes Hyalinkörperchen, welches frei in der Matrix der Sporozyste und außerhalb der Sporozoiten liegt, die ihrerseits auch kleine Hyalinkörperchen enthalten können. Die Präpatenz wurde von neun Tagen (216 Stunden) beim Wildstamm auf sechs Tage (144 Stunden) bei der frühreifen Linie verkürzt. Die frühreife Linie entwickelt sich in den selben Darmabschnitten wie der Wildstamm, im Ileum und, in geringerem Maße, im Jejunum, bildet dabei aber nur drei Schizontengenerationen aus. Die dritte, an Merozo-

iten reichste Schizontengeneration der Wildform fehlt beim frühreifen Stamm; bei beiden führt die jeweils letzte Schizontengeneration zur Bildung später Oozysten. Hieraus ergibt sich ein um den Faktor 1000 geringeres Vermehrungspotential im Vergleich zur natürlich vorkommenden Linie. Makroskopische Läsionen und deutliche Einbrüche der täglichen Gewichtszunahme waren bei Inokulation mit 5×10^5 Oozysten der frühreifen Linie feststellbar und entsprachen den Effekten von 500 Oozysten des Wildstammes. Die maximale Oozystenproduktion wurde erst mit sehr hohen Infektionsdosen von $2,4 \times 10^6$ Oozysten der frühreifen Linie erreicht, wobei die höchste Ausscheidung zwischen siebtem und achtem Tag p.i. und damit vier Tage früher als beim Wildstamm erfolgte. Die Sporulationsdauer der frühreifen *E.-intestinalis*-Linie bei 22 °C beträgt wie beim Wildstamm 70 Stunden, ist aber wegen Besonderheiten bei der Sporulation schwieriger zu bestimmen (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; LICOIS u. Mitarb. 1989, 1990; COUDERT u. Mitarb. 1995; PAKANDL u. Mitarb. 2001).

Eimeria flavescens, MAROTEL und GUILHON 1941

Oozysten von *E. flavescens* sind breit-ellipsoid bis ovoid, gelblich und haben eine Länge von $30 \pm 2,2 \mu\text{m}$ bei einer Breite von $21 \pm 1 \mu\text{m}$. Die Mikropyle ist sehr groß und sitzt am breiteren Ende der Oozyste, die keinen Oozystenrestkörper enthält. Die Sporozysten enthalten Sporozystenrestkörper. Die Präpatenz beträgt neun Tage. Der Entwicklungszyklus von *E. flavescens* umfaßt fünf Schizontengenerationen, von denen die erste in Krypten des Ileums, die zweite bis vierte im oberflächlichen Epithel und die fünfte in den Krypten des Caecums und proximalen Colons anzutreffen ist. Läsionen nach Inokulation vergleichsweise geringer Dosen von $2 - 3 \times 10^3$ Oozysten treten im Caecum und proximalen Colon auf. Bei der Sektion sind die Wände von Caecum und Colon hyperämisch. Das Caecum ist leer, seine Wand ist verdickt und trägt Suffusionen. Mikroskopisch sind betroffene Abschnitte von Epithel entblößt, da die Zellmauser durch den Befall der Krypten mit Schizonten der fünften Generation und mit Gamonten zum Erliegen kommt. In SPF-Kaninchen liegt die LD₅₀ bei 5×10^3 Oozysten. Bei 10^4 Oozysten kommt es zur Sättigung, das heißt sämtliche Krypten im Caecum und proximalen Colon sind befallen, das Epithel ist großflächig desquamiert und der Schleimhaut haften diptheroide Beläge an. Die so geschädigte Mucosa wird häufig von Bakterien besiedelt, die das Krankheitsbild verschlimmern und möglicherweise ursächlich für die bei *E.-flavescens*-Infektionen regelmäßig auftretenden Durchfälle sind. Neben Ulcera in der Dickdarmschleimhaut kommt es zu fokalen Nekrosen in Lymphfollikeln des Appendix vermiformis, des Sacculus rotundus und in Mesenteriallymphknoten, in der Mucosa des Ileums sowie in der Lunge. Im darmassoziierten lymphatischen Gewebe (GALT) schwer an Kokzidiose erkrankter Tiere ist eine fast vollständige Depletion von Lymphfollikeln festzustellen. Überlebende Kaninchen sind durch die Infektion so geschwächt, daß Todesfälle auch noch nach Ende der Patenz auftreten können. Oozysten von *E. flavescens* benötigen für die Sporulation bei 22 °C

80 Stunden (NORTON u. Mitarb. 1979; GREGORY u. CATCHPOLE 1986; COUDERT u. Mitarb. 1988 b, 1995; LICOIS 1995).

Eimeria irresidua, KESSEL und JANKIEWICZ 1931

E.-irresidua-Oozysten sind ellipsoid bis tonnenförmig, wobei die Krümmungsradien ihrer Umrisse an beiden Polen gleich sind. Die gelblichen Oozysten sind 31 bis 44 µm lang und 20 bis 27 µm breit, der Mittelwert liegt bei $39,2 \times 23,1$ µm. Die Mikropyle ist weit. Oft enthält die Oozyste einen winzigen Oozystenrestkörper, die Sporozystenrestkörper sind dagegen sehr groß. Die Präpatenz beträgt neun Tage. Die Entwicklung der vier Schizontengenerationen sowie der Gamonten vollzieht sich im Jejunum und Ileum. Schizonten der ersten Generation sind am Fundus der Darmkrypten anzutreffen, die der zweiten in der Lamina propria, solche der dritten und vierten Generation im Epithel der Darmzotten. Gamonten treten in Zotten- wie Kryptenepithel und Lamina propria des gesamten Dünndarms mit Ausnahme des Duodenums auf. Schäden nach Inokulation vergleichsweise hoher Dosen von 5×10^4 - 10^5 Oozysten betrafen das Jejunum stärker als das Ileum. Durchfälle traten auch nach Verabreichung von 10^5 oder 10^6 Oozysten an kokzidienfreie Kaninchen nicht auf, bei diesen Dosen sistierte die Futteraufnahme zwischen dem fünften und siebten Tag p.i. Unter Feldbedingungen können schlechte hygienische Verhältnisse oder begleitende *E.-coli*-Infektionen die klinische Symptomatik wahrscheinlich verschlimmern. Ein deutlicher Rückgang der täglichen Gewichtszunahme ist bei Dosen von $1 - 5 \times 10^4$ Oozysten zu beobachten. Die Sporulationsdauer bei 22 °C beträgt 85 Stunden (NORTON u. Mitarb. 1979; COUDERT u. Mitarb. 1988 b, 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995).

Eimeria magna, PÉRARD 1925

Oozysten von *E. magna* sind ovoid oder ellipsoid, von dunkelgelber Farbe und messen in ihrer Länge $36,3 \pm 1,7$ µm bei einer Breite von $24,1 \pm 0,9$ µm. Die breite Mikropyle wird durch eine auffällige, kragenähnliche Verdickung der Oozystenwand begrenzt. Der Oozystenrestkörper ist sehr groß, Sporozystenrestkörper sind vorhanden. Die Präpatenz beträgt sieben Tage, im Caecumhalt treten Oozysten 156 Stunden p.i. auf. Schizonten und Gamonten entwickeln sich im Jejunum, im Ileum und gelegentlich im Duodenum. Von den vier Schizontengenerationen parasitieren die ersten drei im Epithel an den Spitzen und Flanken der Darmzotten, spätere Stadien sind in den unteren Abschnitten der Zotten und in den Darmkrypten anzutreffen. Läsionen im Darmtrakt sind dosisabhängig und treten nach Inokulation von 5×10^4 - 10^5 Oozysten im Jejunum, stärker noch im Ileum, auf. Bei Infektion kokzidienfreier SPF-Kaninchen mit 10^4 und 4×10^4 *E.-magna*-Oozysten kam es bei der niedrigeren Dosis vereinzelt, bei der höheren gehäuft zu milden klinischen Durchfällen. Ein deutlicher Rückgang der täglichen Gewichtszunahme war bereits nach Verabreichung von $2,5 \times 10^3$ Oozysten zu beobachten, bei 5×10^4 Oozysten betrug der Rückgang bis zum 21. Tag p.i. gegenüber Kontrolltieren 38 %. Bei der letztgenannten Dosis traten vereinzelte

Todesfälle auf. Schlechte hygienische Verhältnisse oder Superinfektionen mit *E. coli* erhöhen die Pathogenität von *Eimeria magna*. Die Sporulation erfolgt bei 22 °C in 80 Stunden (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; PEETERS u. Mitarb. 1994; COUDERT u. Mitarb. 1995; LICOIS u. Mitarb. 1995; PAKANDL u. Mitarb. 1996 a).

Frühreife Linie von *Eimeria magna*, INRA 89.04

Die Isolation einer frühreifen Linie von *E. magna* nach nur vier Passagen mit nachfolgender Selektion auf kurze Präpatenz wurde von LICOIS und Mitarbeitern (1995) beschrieben. Die äußere Form frühreifer *E.-magna*-Oozysten entspricht der des Wildstammes, ihre Länge wird mit etwa 36 µm bei 24 µm Breite angegeben. Oozysten- und Sporozystenrestkörper gleichen denen der ursprünglichen Linie, die Sporozoiten zeigen dieser gegenüber aber ein anderes Aussehen bezüglich ihrer Hyalinkörperchen. Die Sporozoiten enthalten entweder keine oder kleine Hyalinkörperchen, ein großes Hyalinkörperchen liegt dann frei in der Sporozyste. Bei einer anderen Form enthält ein Sporozoit ein kleines oder kein, der zweite in der selben Sporozyste dagegen ein sehr großes Hyalinkörperchen. Die Präpatenz beträgt viereinhalb Tage (110 Stunden) und wurde damit gegenüber dem Wildstamm um 30 % verringert. Die endogene Entwicklung vollzieht sich in den selben Darmabschnitten wie die des *E.-magna*-Wildstammes, die frühreife Linie bildet hierbei allerdings nur drei Schizontengenerationen aus. Im Unterschied zum Wildstamm enthalten Merozoiten der ersten Generation keine Hyalinkörperchen. Das Vermehrungspotential der frühreifen Linie ist gegenüber dem ursprünglichen Stamm um das 500fache reduziert. Um einen durch Inokulation von $2,5 \times 10^3$ Oozysten des *E.-magna*-Wildstammes ausgelösten Rückgang der Gewichtszunahme zu erzielen, müssen von der frühreifen Linie mindestens 4×10^4 Oozysten verabreicht werden. Die verringerte Pathogenität schlägt sich nicht in verminderter Immunogenität nieder. So genügten 10^2 Oozysten der frühreifen Linie, um einen gewissen Schutz gegen nachfolgende Infektionen mit dem Wildstamm herbeizuführen. Eine Verabreichung von $2,5 \times 10^3$ Oozysten der frühreifen Linie führte zu nahezu vollständiger Immunität (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; LICOIS u. Mitarb. 1995; PAKANDL u. Mitarb. 1996 a, 2001).

Eimeria media, KESSEL 1929

E.-media-Oozysten sind ellipsoid bis ovoid, leicht rosafarben oder blaßgelb, $31,1 \pm 2,1$ µm lang und $17,1 \pm 0,1$ µm breit. Die Mikropyle ist gut sichtbar und trägt einen pyramidenförmigen Vorsprung. Oozysten- und Sporozystenrestkörper sind deutlich ausgebildet. Die Präpatenz beträgt viereinhalb Tage, im Caecum sind Oozysten 96 Stunden p.i. feststellbar. Der Parasit entwickelt sich in drei Schizontengenerationen in makroskopisch kaum sichtbaren, über den gesamten Dünndarm verteilt liegenden Herden. Dabei ist das Ileum nur selten befallen. Schizonten der ersten und zweiten Generation entwickeln sich im Epithel, solche der dritten Generation und Gamonten auch in der Lamina propria der Darmzotten. In den Darmkrypten sind keine Parasiten anzutreffen. Lä-

sionen nach Inokulation hoher Dosen von mehr als 10^5 Oozysten betreffen vor allem das Duodenum. Eine Infektion kokzidienfreier SPF-Kaninchen mit 7×10^4 *E.-media*-Oozysten rief in einigen Fällen leichte Durchfälle von kurzer Dauer hervor. Die tägliche Gewichtszunahme war bei dieser Dosis bis zum achten Tag p.i. vermindert, mit Beginn der Patenz kam es zu einem kurzzeitigen Körpergewichtsverlust. Nach Verabreichung von 10^5 Oozysten eines anderen *E.-media*-Stammes traten vereinzelte Todesfälle auf, es kam zu einem Gewichtsverlust bis zum siebten Tag p.i., und die tägliche Gewichtszunahme war bis zum 14. Tag p.i. herabgesetzt. Die Sporulation erfolgt bei 22 °C in 41 Stunden. Es ist denkbar, daß die Bezeichnung *Eimeria media* verschiedene Spezies mit gleicher Morphologie umfaßt (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; PAKANDL 1988; LICOIS u. Mitarb. 1994; PEETERS u. Mitarb. 1994; COUDERT u. Mitarb. 1995; PAKANDL u. Mitarb. 1996 c).

Frühreife Linie von *Eimeria media*, INRA 91.31

Unter wiederholter Selektion auf frühe Präpatenz isolierten LICOIS und Mitarbeiter (1994) nach sieben Passagen eine frühreife Linie von *E. media*. Die äußere Form der Oozysten mit einer Länge von etwa 31 µm bei 17 µm Breite sowie die ihrer Oozysten- und Sporozystenrestkörper ähnelt der des Wildstammes, ebenso die hervorstehende, einen stumpfwinkeligen Knick beschreibende Mikropyle. Bei den Hyalinkörperchen der Sporozoiten treten den Unterschieden zwischen frühreifen *E. magna* und Wildstamm vergleichbare Abweichungen auf. So enthalten einige Sporozoiten keine oder sehr kleine Hyalinkörperchen, ein großes Hyalinkörperchen liegt bei dieser Form frei in der Matrix der sie umgebenden Sporozyste. Andere Sporozysten enthalten zwei Sporozoiten unterschiedlicher Gestalt, einer davon hat ein sehr großes, der zweite ein kleines oder kein Hyalinkörperchen. Die Präpatenz, bezogen auf die mit empfindlichen Methoden feststellbare früheste Ausscheidung von Oozysten, wurde von 96 Stunden beim Wildstamm auf zweieinhalb Tage (60 Stunden) bei der frühreifen Linie verkürzt. Die endogene Entwicklung vollzieht sich in zwei Schizontengenerationen, die wie beim Wildstamm Duodenum, Jejunum und an einigen Stellen das Ileum bevölkern. Die dritte Schizontengeneration des ursprünglichen Stammes entfällt, was sich in einem etwa 500fach geringeren Vermehrungspotential der frühreifen Linie niederschlägt. Die höchstmögliche Oozystenproduktion wird mit Infektionsdosen von 10^5 Oozysten gegenüber nur 2×10^2 Oozysten beim Wildstamm erreicht. Die Inokulation kokzidienfreier SPF-Kaninchen mit 10^5 oder 10^7 Oozysten der frühreifen Linie führte in einigen Fällen zu leichten, schnell abklingenden Durchfällen. Bei beiden Dosen war darüber hinaus ein Rückgang der täglichen Gewichtszunahme festzustellen. Bei der Infektion mit 10^7 Oozysten der frühreifen Linie kam es zu einem vorübergehenden Gewichtsverlust, der dem nach Verabreichung von 7×10^4 Oozysten des Wildstammes entsprach, jedoch etwa drei Tage früher als bei diesem auftrat (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; LICOIS u. Mitarb. 1994; COUDERT u. Mitarb. 1995; PAKANDL u. Mitarb. 1996 c, 2001).

Eimeria piriformis, KOTLAN und POSPESCH 1934

Oozysten von *E. piriformis* haben eine häufig asymmetrische Birnenform, sind von gelblich-brauner Farbe und messen in ihrer Länge $29,5 \pm 2,2 \mu\text{m}$ bei $18,1 \pm 1,2 \mu\text{m}$ Breite. Die vergleichsweise enge Mikropyle ist gut zu erkennen. Oozystenrestkörper sind nicht vorhanden, dagegen sind Sporozystenrestkörper deutlich ausgebildet. Die Präpatenz beträgt neun Tage. Die Entwicklung vollzieht sich in drei Schizontengenerationen im Caecum und im Colon. Läsionen treten bei *E. piriformis*-Infektionen nur im Colon auf, und zwar von einem Bereich 6 - 10 cm distal des Ostium caecocolicum an. Das *Fusus coli* ist hierbei am deutlichsten betroffen, mitunter sind hier Hämorrhagien zu beobachten. Je inokulierter Oozyste werden $1,5 - 2,5 \times 10^4$ Erreger produziert, zum Erreichen des Ausscheidungsplateaus müssen 10^4 Oozysten verabreicht werden. *E. piriformis* hat damit, von frühreifen Linien abgesehen, das von allen Kokzidien des Kaninchens geringste Vermehrungspotential. Leichte Krankheitssymptome sind nach Inokulation von 10^4 Oozysten, schwere Erkrankungen mit 10^5 Oozysten zu beobachten. Dabei stehen ein Rückgang der täglichen Gewichtszunahme und Durchfälle im Vordergrund, die Mortalität ist gering. *E. piriformis* ist die einzige Spezies, die durch ihre Lokalisation im Colon und die damit einhergehende Störung des Natrium-/ Kaliumaustauschs die Krankheitssymptome durch andere Kokzidienarten direkt verstärkt. Die Sporulation erfolgt bei 22°C in 90 Stunden (CHEISSIN 1972; COUDERT 1979; COUDERT u. Mitarb. 1988 b, 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995; LICOIS 1995).

Eimeria exigua, YAKIMOFF 1934

Oozysten von *E. exigua* sind kugelförmig bis leicht abgeflacht, farblos und $11 - 18 \times 10 - 16 \mu\text{m}$ groß (Mittelwert $15,1 \times 14,0 \mu\text{m}$). Die Mikropyle ist nicht sichtbar, ein Oozystenrestkörper fehlt. Sporozystenrestkörper sind vorhanden. Die Präpatenz beträgt sieben Tage. Die Entwicklung erfolgt im Ileum, Schizonten und Gamonten sind in den Zellkernen von Enterozyten an den Spitzen der Villi anzutreffen. Diese intranukleäre Lokalisation von Entwicklungsstadien ist unter den Kokzidienarten von Lagomorphen einzigartig. Makroskopisch sind keine Veränderungen festzustellen. Das Vermehrungspotential einer einzelnen inokulierten Oozyste liegt bei $1 - 2 \times 10^5$, die maximale Oozystenausscheidung wird mit Infektionsdosen von 10^3 Oozysten erreicht. Die Verabreichung von 4×10^4 Oozysten löst leichte klinische Symptome aus, erst Infektionsdosen über 10^5 Oozysten führen zu schwereren Erkrankungen. Bei 22°C erfolgt die Sporulation in 23 Stunden (COUDERT u. Mitarb. 1988 b, 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995; LICOIS 1995; GRÈS u. Mitarb. 2000).

Eimeria perforans (LEUCKART 1879), SLUITER und SWELLENGREBEL 1912

Oozysten von *E. perforans* sind ellipsoid, mit annähernd parallelem Verlauf ihrer Längsseiten und gleichen Krümmungsradien ihrer Pole, wobei auch kleinere, fast kugelige Formen auftreten. Die farblosen Oozysten sind $22,2 \pm 2,8 \mu\text{m}$ lang bei einer Breite von $13,9 \pm 0,9 \mu\text{m}$. Eine Mikropyle ist

sehr schwer und nur bei exakter Ausrichtung im mikroskopischen Feld zu erkennen, dabei ist sie bei größeren Oozysten eher auszumachen. Ein kleiner, runder Oozystenrestkörper ist vorhanden, ebenso Sporozystenrestkörper. Die Präpatenz beträgt fünf Tage. Die endogene Entwicklung vollzieht sich in zwei Schizontengenerationen im Epithel des Duodenums, in Herden auch im Jejunum und Ileum. Infektionsdosen von 10^5 Oozysten führten zu keinen makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Die Inokulation von zwischen fünf und 17 Wochen alten Kaninchen mit 8×10^4 , 4×10^5 oder 2×10^6 Oozysten löste eine leichte Veränderung der Kotkonsistenz zwischen zweitem und viertem Tag p.i. aus. Während dieser Phase kam es bei allen Infektionsdosen und Altersgruppen zu einem Körpergewichtsverlust, der von einem Rückgang der Futteraufnahme begleitet wurde. Beide Größen erreichten nach dem vierten Tag p.i. wieder die Werte der Kontrolltiere. Die Verabreichung von 10^5 Oozysten eines anderen *E.-perforans*-Stammes führte zu verminderter Körpergewichtszunahme bis zum siebten Tag p.i.; die Gewichtsentwicklung war bis einschließlich der dritten Woche p.i. um 15 % gegenüber der von Kontrolltieren verringert. Die Sporulationsdauer bei 22 °C beträgt 30 Stunden (CHEISSIN 1972; CATCHPOLE u. NORTON 1979; COUDERT u. Mitarb. 1979; STREUN u. Mitarb. 1979; COUDERT u. Mitarb. 1988 b; PEETERS u. Mitarb. 1994; COUDERT u. Mitarb. 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995).

Eimeria vej dovskyi, PAKANDL 1988

E.-vej dovskyi-Oozysten sind ellipsoid, zur Mikropyle hin oft leicht länglich, gelblich oder hellbraun, 25 - 38 µm lang und 16 - 22 µm breit (Mittelwert $31,5 \times 19,1$ µm). Der Übergang von der Oozystenwand zur Mikropyle verläuft glatt. Sporozystenrestkörper und ein runder Oozystenrestkörper mittlerer Größe sind vorhanden. Die Präpatenz beträgt zehn Tage, *E. vej dovskyi* hat damit die von allen Darmkokzidien des Kaninchens längste Präpatenz. Die endogene Entwicklung vollzieht sich in fünf Schizontengenerationen im Epithel des Ileums. Die erste, zweite und dritte Schizontengeneration parasitiert in den Darmkrypten, die vierte in den Wänden und die fünfte sowie die Gamonten an den Spitzen der Darmzotten. Läsionen sind nach Inokulation hoher Dosen von mehr als 10^5 Oozysten im Ileum und im distalen Jejunum zu beobachten. Ein Rückgang der täglichen Körpergewichtszunahme ist bei sehr hohen Dosen von 10^6 Oozysten zu beobachten. Die Sporulation erfolgt bei 22 °C in 50 Stunden (PAKANDL 1988; COUDERT u. Mitarb. 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995; LICOIS 1995; PAKANDL u. COUDERT 1999).

Eimeria coecicola, CHEISSIN 1947

Oozysten von *E. coecicola* sind langgezogen-ovoid, gelblich, $34,5 \pm 2,4$ µm lang und $19,7 \pm 0,9$ µm breit. Die Oozystenwand ist im Bereich der Mikropyle leicht verdickt, ein kleinerer Oozystenrestkörper und Sporozystenrestkörper sind vorhanden. Die Präpatenz beträgt neun Tage. Die endogene Entwicklung vollzieht sich in Zellen des darmassoziierten lymphatischen Gewebes (GALT) und umfaßt vier Schizontengenerationen. Die erste Schizogonie verläuft in intra- und

subepithelialen Lymphozyten sowie in M-Zellen. Mit der zweiten Schizontengeneration kommt es erstmalig zum Befall von Epithelzellen, und zwar jenen des Appendix vermiformis, des Sacculus rotundus und der Peyerschen Platten. Betroffen sind hauptsächlich Epithelzellen in den Wachstumszonen an den Follikelbasen. Die dritte und vierte Schizontengeneration entwickelt sich ebenfalls in diesem Zelltyp, bei stärkerem Befall finden sich Gamonten auch über die gesamte Oberfläche der Follikel verteilt in Epithelzellen. *Eimeria coecicola* gilt als apathogen, da auch nach Inokulation mehrerer Millionen Oozysten keinerlei klinische Symptome, weder Mortalität noch ein Einbruch der Gewichtsentwicklung, zu beobachten sind. Nach Verabreichung sehr hoher Infektionsdosen sind im Appendix vermiformis allerdings morphologische Veränderungen festzustellen. Die Sporulationsdauer bei 22 °C beträgt 85 Stunden. Eine frühreife Linie von *E. coecicola* wurde beschrieben (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; PAKANDL u. Mitarb. 1993; COUDERT u. Mitarb. 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995; LICOIS 1995; PAKANDL u. Mitarb. 1996 b).

Eimeria stiedai (LINDEMANN 1865), KISSKALT und HARTMANN 1907

Oozysten von *E. stiedai* sind länglich-ellipsoid, gelblich-braun und haben eine Länge von $36,9 \pm 2,2 \mu\text{m}$ bei einer Breite von $19,9 \pm 1,1 \mu\text{m}$. Die Mikropyle ist unscheinbar. Ein winziger Oozystenrestkörper ist vorhanden und wird leicht durch die Sporozysten verdeckt, die ihrerseits große Sporozystenrestkörper enthalten. Die Präpatenz beträgt 14 Tage. Die endogene Entwicklung vollzieht sich in sechs Schizontengenerationen im Epithel der Gallengänge. Während der akuten Phase der Erkrankung 14 Tage p.i. ist die Mortalität gering, klinische Durchfälle treten nicht auf. Bei hohen Infektionsdosen von über 10^5 Oozysten kommt es zu einem chronischen Krankheitsverlauf, bei dem Todesfälle drei bis vier Wochen p.i. auftreten können. Die Leber verendeter Tiere ist hypertroph und zeigt Schäden an den Gallengängen, die als weißliche oder gelbliche Knötchen makroskopisch sichtbar werden. Die Sporulation erfolgt bei 22 °C in 63 Stunden (CHEISSIN 1972; PELLÉRDY 1974; NORTON u. Mitarb. 1977; COUDERT 1988 b, 1995; ECKERT u. Mitarb. 1995; LICOIS 1995).

2.8.3 Differentialdiagnose, Stämme und Vorkommen

Eimeria intestinalis hat eine ähnliche Oozystenform wie *E. piriformis*, besitzt jedoch anders als diese einen Oozystenrestkörper und hat kleinere Sporozystenrestkörper als letztere (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; Eckert u. Mitarb. 1995). *E. flavescens* und *E. irresidua* sind leicht zu verwechseln. NORTON und Mitarbeiter (1979) stellten fest, daß die ursprüngliche Beschreibung von KESSEL und JANKIEWICZ (1931) in einem wichtigen Detail, dem Auftreten eines winzigen Oozystenrestkörpers, unvollständig war. Dies hat zu nachfolgender Verwirrung geführt, NORTON und Mitarbeiter (1979) halten es für denkbar, daß diese Spezies in vorangegangenen Studien falsch identifiziert worden sind. *E. flavescens* trägt die Mikropyle am breiteren Ende der ovoiden Oozysten, während sie bei *E. irresidua* mit ihren eher parallel verlaufenden Wänden am sich verjüngenden

Ende liegt. Die letztgenannte Spezies ist überdies mit *E. stiedai* zu verwechseln. Im Gegensatz zur kaum sichtbaren Mikropyle von *E. stiedai* ist diese bei *E. irresidua* aber deutlich zu erkennen (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; ECKERT u. Mitarb. 1995). LEVINE und IVENS (1972) sowie PELLÉRDY (1974) bezeichneten *E. flavescens* als synonym mit *E. media*, eine Auffassung, die aufgrund der unterschiedlichen Oozystenmorphologie, Entwicklungszyklen und Pathogenität nicht haltbar ist (COUDERT u. NORTON 1979). *E. magna* ist kaum zu verwechseln. Ihre Oozysten können in einigen Fällen schmaler sein und denen von *E. coecicola* ähneln, die Oozystenrestkörper von *E. magna* sind jedoch deutlich größer (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; ECKERT u. Mitarb. 1995). *Eimeria media*, *E. coecicola* und *E. vejnovskyi* sind aufgrund ihrer ähnlichen Größen leicht zu verwechseln. PELLÉRDY (1974) nannte die Spezies, welche im Appendix vermiformis parasitiert, *E. media*, während es sich tatsächlich um *E. coecicola* handelte (PAKANDL u. COUDERT 1999). Für *E. media* ist die pyramidenförmige Gestalt der Mikropyle kennzeichnend, für *E. coecicola* die leichte Auftreibung der Oozystenwand am Rande der Mikropyle. Die Sporozysten von *E. vejnovskyi* sind etwas größer als die von *E. coecicola*. Die letztere Spezies ist von *E. stiedai* durch ihre deutlichen Oozystenrestkörper zu unterscheiden (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; ECKERT u. Mitarb. 1995). LEVINE (1985) beschreibt eine natürlicherweise beim amerikanischen Baumwollschwanzkaninchen (*Sylvilagus floridanus*) vorkommende Spezies, *E. neoleporis*, die sich experimentell auf Hauskaninchen übertragen ließ und deren Oozysten Ähnlichkeit mit denen von *E. irresidua* und *E. coecicola* aufweisen. Oozysten von *E. neoleporis* sind etwas schmaler als die von *E. irresidua*, ihre Oozystenrestkörper verschwinden mit Abschluß der Sporulation. *E. coecicola* besitzt demgegenüber deutliche runde Oozystenrestkörper. Ein natürliches Auftreten von *E. neoleporis* bei Hauskaninchen ist fraglich, die Bezeichnung sollte den bei *Sylvilagus floridanus* vorkommenden Parasiten vorbehalten bleiben (NORTON u. Mitarb. 1979). Große *E. perforans*-Oozysten sind schwer von kleinen und mittelgroßen *E. media*-Oozysten abzugrenzen. Gleichsam ist es kaum möglich, kleine Oozysten von *E. perforans* und solche von *E. exigua* zu differenzieren (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; Eckert u. Mitarb. 1995). CHEISSIN (1972) bezeichnete diese Spezies als synonym, was aufgrund der mit reinen Stämmen ermittelten unterschiedlichen Präpatenz von fünf bzw. sieben Tagen keine Berechtigung hat (COUDERT u. Mitarb. 1988 b; ECKERT u. Mitarb. 1995).

PAKANDL (1988) beschrieb zwei morphologisch ähnliche Kokzidienspezies, eine mit größere Oozysten und einer Präpatenz von zehn Tagen, die andere mit etwas kleineren Oozysten und fünf Tagen Präpatenz. Da die erste Art den Beschreibungen von KESSEL (1929) und von KESSEL und JANKIEWICZ (1931) entsprach, bezeichnete PAKANDL (1988) sie als *E. media* und nannte die zweite *E. vejnovskyi*. Da andere Forscher die Bezeichnung *E. media* jedoch durchgängig für die Spezies mit kleineren Oozysten und fünf Tagen Präpatenz verwendet hatten, kamen PAKANDL und COUDERT (1999) überein, diesen Namen beizubehalten und der von PAKANDL (1988) beschriebenen Art mit zehn Tagen Präpatenz den Namen *E. vejnovskyi* zuzuweisen.

In molekularbiologischen Untersuchungen an neun Eimerienarten des Kaninchens konnten CERÉ und Mitarbeiter (1995) die taxonomische Einordnung von *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. magna*, *E. media*, *E. piriformis*, *E. exigua*, *E. perforans*, *E. vejnovskyi* und *E. coecicola* als eigenständige Spezies bestätigen. Es ließen sich dagegen keine Verwandtschaftsverhältnisse zwischen den untersuchten Arten darstellen, aus denen ein Stammbaum hergeleitet werden könnte. Verschiedene Stämme von *E. intestinalis* und *E. media* zeigten geringe Unterschiede in ihren Nukleinsäuremustern. Da sich Kokzidienstämme in ihrer Pathogenität oder der Resistenz gegenüber Antikokzidien voneinander unterscheiden können (PEETERS u. Mitarb. 1994), wären spezifische genetische Kennungen hilfreich, die die Differenzierung dieser Eigenschaften wie auch die der Frühreife erlauben würden (CERÉ u. Mitarb. 1995).

Bei epidemiologischen Studien in Großbritannien, Frankreich, Belgien, Deutschland und Brasilien waren in den meisten Kaninchenhaltungen drei und mehr verschiedene Kokzidienspezies anzutreffen (CATCHPOLE u. NORTON 1979; ZUNDEL u. Mitarb. 1980; PEETERS u. Mitarb. 1981 b; ZANGER 1987; MUNDIN u. BARBON 1990). Die Zahl unterschiedlicher Eimerienarten stieg in der Regel zu den stärker belasteten Kotproben hin an. *Eimeria magna*, *E. media* und *E. perforans* waren am häufigsten anzutreffen. Daneben lag oft ein Befall mit *E. irresidua*, *E. coecicola* und *E. piriformis* vor (CATCHPOLE u. NORTON 1979; ZUNDEL u. Mitarb. 1980; PEETERS u. Mitarb. 1981 b; MUNDIN u. BARBON 1990). PEETERS und Mitarbeiter (1981 b) beobachteten eine auffällige Häufung von *E. intestinalis* und *E. flavescens* in aus traditionellen Kaninchenhaltungen stammenden Proben. ZANGER (1987) fand *E. flavescens* in ihrer überwiegend in kleineren Betrieben durchgeführten Untersuchung als zweithäufigste, bei auf Dachpappe gehaltenen Kaninchen gar als häufigste Spezies. Auch ZUNDEL und Mitarbeiter (1980) weisen auf einen Einfluß der Haltungsform hin. So waren *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. irresidua* und *E. piriformis* bei aus Bodenhaltung stammenden Proben häufiger anzutreffen als bei von über Drahtgittern gehaltenen Kaninchen entnommenen. *E. stiedai* wurde in intensiven Kaninchenhaltungen nicht beobachtet (CATCHPOLE u. NORTON 1979; PEETERS u. Mitarb. 1981 b).

2.8.4 Oozystenausscheidung und Gewichtsentwicklung bei Reinfektionen

Die Immunogenität von Kokzidien des Kaninchens entspricht nicht in allen Fällen ihrer Pathogenität. Bei der hochpathogenen *E. intestinalis* genügt eine einmalige Infektion mit 600 Oozysten, um eine Replikation des Parasiten bei nachfolgenden Infektionen um 99,9 % zu reduzieren (COURT u. Mitarb. 1993). Ebenfalls hochpathogene *E. flavescens* sind dagegen nur schwach immunogen. Erst Infektionsdosen von 10^4 Oozysten, die bei der Erstinfektion eine hohe Sterblichkeit zur Folge haben, führen zu einer starken Immunität, die sich in gleichbleibender Körpergewichtsentwicklung und Unterdrückung der Oozystenproduktion bei Reinfektionen niederschlägt (NOR-

TON u. Mitarb. 1979). In Tabelle 2 sind die Daten aus einigen Arbeiten zur Immunogenität verschiedener Kokzidienarten aufgeführt.

Tabelle 2: Immunogenität verschiedener Kokzidienspezies des Kaninchens. Oozystenproduktion nach Reinfektion mit homologen Erregern. *E. int.* = *E. intestinalis*; *E. flav.* = *E. flavescens*; *E. irres.* = *E. irresidua*; *E. perf.* = *E. perforans*; *E. coec.* = *E. coecicola*; d = Tage.

Spezies	<i>E. int.</i>	<i>E. flav.</i>	<i>E. magna</i>	<i>E. media</i>	<i>E. irres.</i>	<i>E. perf.</i>	<i>E. coec.</i>
Reinf. Tage	14d	28d	13d	13d	21d	13d	15d
nach Erstinf.							
Reinf. Dosis	3×10^3	10^4	4×10^4	7×10^4	10^6	10^4	5×10^3
Erstinf. Dosis							
6	$1,4 \times 10^9$ f						
10							$2,5 \times 10^8$
10^2		$3,1 \times 10^8$ e			$7,5 \times 10^6$	5×10^6 h	$1,2 \times 10^6$ h
5×10^2						1×10^6 h	
6×10^2	3×10^6 gh						
10^3		2×10^8 f			3×10^6	2×10^5	3×10^3 b
$2,5 \times 10^3$			5×10^6 gh				
6×10^3	3×10^6 cgh						
10^4		0 dg	$<5 \times 10^4$ ag		$6,6 \times 10^6$		3×10^3 b
4×10^4			$<5 \times 10^4$ ag				
6×10^4	$2,2 \times 10^7$ cg						
7×10^4				2×10^5 g			
10^5					0		
Quelle	COUDERT u. Mitarb. 1993	NORTON u. Mitarb. 1979	LICOIS u. Mitarb. 1995	LICOIS u. Mitarb. 1994	NORTON u. Mitarb. 1979	LICOIS u. Mitarb. 1992 b	LICOIS u. Mitarb. 1992 b
<p>a Nachweisgrenze 5×10^4 Oozysten im gesamten während der Patenz ausgeschiedenen Kot</p> <p>b Nachweisgrenze 10^4 Oozysten im gesamten während der Patenz ausgeschiedenen Kot</p> <p>c Werte überlebender Tiere, fünf bzw. zwei von je acht Kaninchen starben nach Erstinfektion mit 6×10^3 bzw. 6×10^4 Oozysten</p> <p>d Wert eines überlebenden Tieres, vier Kaninchen starben nach Erstinfektion mit 10^4 Oozysten</p> <p>e Gewichtsverlust entsprach dem nicht-immunisierter Tiere</p> <p>f leichter Rückgang der täglichen Gewichtszunahme</p> <p>g tägliche Gewichtszunahmen entsprachen denen der Kontrolltiere</p> <p>h Patenzen bis 6×10^6 Oozysten entsprechen den nach Inokulation voll susceptibler Kaninchen mit einer einzelnen Oozyste erzielbaren Vermehrungsraten (COUDERT u. Mitarb. 1995; Tabelle 1).</p>							

Der Begriff Immunität wird uneinheitlich verwendet. So beziehen ihn manche Autoren auf die Oozystenproduktion nach Reinfektionen, andere auf die Gewichtsentwicklung, wieder andere Arbeiten berücksichtigen beide Größen. PEETERS und Mitarbeiter (1983) bezeichnen *E. magna* als schwach immunogen, da diese Spezies bei einer Felduntersuchung im Probenmaterial bezüglich Häufigkeit und Oozystenzahlen dominierte. Die Ergebnisse von LICOIS und Mitarbeitern (1995) bestätigen diesen Befund; bei Immunisierung mit noch keine klinische Erkrankung auslösenden $2,5 \times 10^3$ *E. magna*-Oozysten wurden nach Reinfektion hohe Oozystenzahlen von $4,8 \times 10^6$ aus-

geschieden (Tabelle 2). Allerdings kam es zu keinerlei klinischen Symptomen oder Einbrüchen bei der Körpergewichtsentwicklung. Bezüglich dieser Parameter war somit ein guter Schutz vermittelt worden (LICOIS u. Mitarb. 1995). Eine einmalige Inokulation mit 10^2 *E.-irresidua*-Oozysten konnte die Replikation nach einer massiven Reinfektion mit 10^6 Oozysten um das Zwölfwache verringern, ohne daß klinische Symptome auftraten (NORTON u. Mitarb. 1979). Gering pathogene *E. perforans* induzieren eine nur schwache Immunität, was zur hohen Prävalenz dieser Spezies in vielen Kaninchenhaltungen führt. Demgegenüber vermittelt eine einmalige Infektion mit der apathogenen Spezies *E. coecicola* einen guten Schutz bezüglich der Oozystenproduktion bei Reinfektionen (LICOIS u. Mitarb. 1992 b).

2.8.5 Zusammenwirken von Kokzidien mit anderen Erregern

Neben Kokzidien sind verschiedene weitere Erreger von Darm- und Durchfallerkrankungen beim Kaninchen beschrieben worden. Einige von ihnen rufen isoliert Durchfälle hervor. Kryptosporidien scheinen in Kaninchenhaltungen keine wirtschaftlichen Verluste hervorzurufen (COUDERT u. Mitarb. 1989), FERRERO und CIVERA (1987) wiesen diese Erreger im Darminhalt symptomfreier Kaninchen nach. Experimentelle Infektionen säugender Kaninchen lösten von hoher Mortalität begleitete wäßrige Durchfälle aus. Infektionen von Absetzkaninchen führten zu leichten Durchfällen ohne Todesfälle, jedoch zu einem deutlichen Rückgang der Gewichtsentwicklung in der zweiten Woche p.i. (PEETERS u. Mitarb. 1986).

Die Jota-Enterotoxämie wird durch Ektotoxine des Bakteriums *Clostridium spiroforme* ausgelöst, welche jenen von *Cl. perfringens* Typ E ähneln. Es kommt zu einer unter hoher Mortalität verlaufenden hämorrhagischen Typhlitis. Der Erreger ist in vielen Kaninchenhaltungen anzutreffen, Krankheitsausbrüche werden durch protein- oder stärkereiches und rohfaserarmes Futter begünstigt oder können durch Lincosamid-Antibiotika provoziert werden. In 86 % der Erkrankungsfälle war *Cl. spiroforme* mit anderen Erregern wie Kokzidien, enteropathogenen *E. coli* oder Viren vergesellschaftet. Experimentell ließ sich durch kombinierte Inokulation von *Cl. spiroforme* mit *Eimeria magna* allerdings keine Jota-Enterotoxämie auslösen (PEETERS 1988; LICOIS 1995).

Die durch das Bakterium *Clostridium piliformis* hervorgerufene, enzootisch auftretende Tyzzer-sche Erkrankung löst hämorrhagisch-nekrotisierende Enteritiden mit starken Durchfällen und hoher Mortalität aus. Die Isolierung des Erregers in Zellkulturen ist möglich, der Nachweis subklinischer Formen erfolgt serologisch. Viele Berichte über Krankheitsausbrüche beziehen sich auf Versuchstierhaltungen. Als pathogenetisch begünstigende Faktoren werden Stressoren wie Ernährungsumstellungen, Transport und Temperaturänderungen diskutiert. Bei Kaninchen könnte auch Kokzidiose mit Krankheitsausbrüchen in Zusammenhang stehen (PEETERS 1988; DELONG u. MANNING 1994; LICOIS 1995).

Beim Keim *Escherichia coli* ist zwischen saprophytären Darmbewohnern und enteropathogenen Stämmen zu unterscheiden. Im Verdauungstrakt neugeborener Kaninchen sind normalerweise keine *Enterobacteriaceae* vorhanden. Mit Ende der dritten Lebenswoche kommt es zu einem deutlichen Anstieg auf 10^7 Keime pro Gramm, dem ein schneller Abfall folgt. Nach dem Absetzen sind *Enterobacteriaceae* nicht regelmäßig nachweisbar (GOUET u. FONTY 1979). Bei Diarrhöen ist dagegen meist ein starker Anstieg von *E. coli* festzustellen (LICOIS 1992). LICOIS und GUILLOT (1980) beschrieben einen Anstieg des *E.-coli*-Gehalts im Kot auf bis zu $7,3 \times 10^9$ Keime je Gramm im Verlauf einer experimentellen Infektion mit *Eimeria intestinalis*. Bei einem physiologischen pH im Caecum von 5,8 - 6,0 liegen freie Fettsäuren in undissoziierter Form vor und üben einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum von *E. coli* aus, die auf 10^2 - 10^4 Keime je Gramm Ingesta begrenzt bleiben. Sobald der pH auf über 6,8 steigt, dissoziieren freie Fettsäuren und verlieren ihren hemmenden Effekt auf die Begleitflora, was zur Proliferation von *E. coli* führt. Ein pH-Anstieg im Caecum ist außer bei Kokzidieninfektionen auch nach Verabreichung von Ampicillin und bei bestimmten diätetischen Einflüssen zu beobachten (LICOIS 1992). PEETERS und Mitarbeiter (1984) sowie GREGORY und CATCHPOLE (1986) zeigten in histologischen Untersuchungen an mit *E. intestinalis* bzw. *E. flavescens* infizierten Kaninchen bakterielle Infiltrate in den durch Kokzidienbefall geschädigten Darmabschnitten. Bei einigen mit *Eimeria flavescens* infizierten Tieren waren *E. coli* auch in Leber oder Nieren nachweisbar; das einzige Kaninchen, welches während der Kokzidieninfektion keine klinischen Durchfälle gezeigt hatte, war dagegen frei von diesem Keim (GREGORY u. Catchpole 1986). Allerdings ist die Bedeutung saprophytärer *E. coli* nicht abschließend geklärt, da sich bei alleiniger Verabreichung selbst hoher Dosen weder klinische Symptome noch Läsionen auslösen ließen (LICOIS 1995). Dagegen gelang es CANTEY und BLAKE (1977), durch Applikation von nur 150 Keimen des *E.-coli*-Stammes RDEC-1 reproduzierbar Durchfälle auszulösen. Dieser Stamm gehört zur Serogruppe O15 und zum Pathovar der enteropathogenen *E. coli* (EPEC), die sich an Darmepithelzellen anheften können, wobei es zur Zerstörung des Mikrovillibesatzes und Untergang des Enterozyten kommt. Dies führt zu flüssigen Durchfällen, Gewichtsverlusten und Todesfällen. Einige Serotypen sind für säugende, andere besonders für Absetzkaninchen pathogen. Bei ersteren ist der gesamte Darm betroffen, bei letzteren nur hintere Abschnitte des Dünndarms sowie Caecum und Colon (PEETERS 1988).

Überragende ökonomische Bedeutung hat die 1997 erstmals in Frankreich beschriebene und unter hoher Mortalität verlaufende seuchenhafte Enteropathie der Kaninchen (epizootic rabbit enteropathy, ERE) erlangt. Das infektiöse Agens dieser hochkontagiösen, im Sektionsbild der mukoiden Enteropathie ähnelnden Erkrankung ist unbekannt, eine virale Ätiologie wird vermutet. Bei experimentellen Infektionen mit ERE und Kokzidien wurde eine synergistische, den Verlauf verschlimmernde Wirkung der Erreger deutlich (COUDERT u. Mitarb. 2000; LICOIS u. Mitarb. 2000).

Fünf verschiedene Virenarten wurden bei an Durchfall erkrankten Kaninchen isoliert. Am häufigsten sind Rotaviren, die bei säugenden Kaninchen zu Verlusten führen, während Infektionen bei Absetzkaninchen milder verlaufen. Die Rolle von Adeno-, Corona- und Parvoviren bei Kaninchen ist unklar, möglicherweise beeinflussen sie den Verlauf anderer Darminfektionen (PEETERS 1988).

PEETERS (1988) gliedert Enteritiden bei Kaninchen unter praktischen Gesichtspunkten in verschiedene Gruppen. Durch hochpathogene Erreger ausgelöste spezifische Enteritiden führen zu hoher Mortalität von über 30 %. *E. intestinalis*, *E. flavescens* sowie einige enteropathogene *E.-coli*-Stämme fallen in diese Kategorie. Multifaktorielle Enteritiden sind durch geringere Sterblichkeit von zwischen fünf und 20 % gekennzeichnet. Die in vielen Kaninchenhaltungen endemischen Erreger wie moderat pathogene Kokzidienarten oder Stämme enteropathogener *E. coli* sowie Rotaviren lösen synergistisch Erkrankungen aus. Oft kommt es im Verlauf mehrerer Monate in Folge erhöhter Erkrankungsraten zu einem Anstieg der Mortalität. Subklinische Enteritiden äußern sich in schlechter Futterverwertung und sind auf leichte Kokzidieninfektionen oder solche mit Kryptosporidien oder Rotaviren zurückzuführen. Bei einem Anstieg der Infektionsrate sind Übergänge zu multifaktoriellen Enteritiden möglich (PEETERS 1988).

2.9 Prophylaxe und Therapie

2.9.1 Unterbrechung des Vermehrungszyklus, Desinfektionsverfahren

Um den Entwicklungszyklus von Kokzidien zu unterbrechen, bietet es sich an, Oozysten im Lebensraum ihrer Wirte durch Desinfektionsmaßnahmen abzutöten und so die Aufnahme infektiöser Formen zu unterbinden. Die Wirksamkeit kostengünstig einsetzbarer chemischer Desinfektionsmittel ist begrenzt. Während die äußere keratinähnliche Oozystenhülle von Chemikalien passiert werden kann, ist die innere lipidhaltige Glykoproteinhülle für diese fast undurchlässig (COUDERT u. PROVÔT 1976; ENIGK 1979). Kokzidienoozysten gelten neben Askarideneiern damit als die gegenüber Chemikalien unempfindlichsten parasitären Dauerstadien (SCHNEIDER u. Mitarb. 1973). Am effektivsten sind Substanzen mit geringem Molekulargewicht und lipidlöslichen Eigenschaften. Dabei erhöht sich die chemische Resistenz von Oozysten durch die Sporulation, infolge der zusätzlich die Sporozystenmembranen als Barriere hinzukommen (ENIGK 1979). Einstündige Einwirkung einer 10%igen Kaliumhydroxydlösung bleibt ohne Wirkung. Für Säuger hochgiftige Zyanide erfordern lange Einwirkungszeiten, der gut fettlösliche Schwefelkohlenstoff ist in 1%iger Lösung in wenigen Minuten wirksam, als entflammbare und atemwegsreizende Verbindung aber problematisch anzuwenden. Ammoniak oder Formalin sind in 6%iger Lösung nach 1 - 3 Stunden wirksam; die Anwendung in Gasform steigert die Aktivität dieser Substanzen. Der Einsatz ungeeigneter Desinfektionsmittel kann den Infektionsdruck durch Kokzidien sogar steigern, wenn diese nach Abtötung sauerstoffzehrender Bakterien besser sporulieren können. Verglichen mit ihrer hohen Resistenz gegenüber Chemikalien sind Kokzidienoozysten gegenüber physikalischen Ein-

flüssen wie erhöhten Temperaturen, Trockenheit oder kurzwelliger Strahlung etwas empfindlicher (SCHNEIDER u. Mitarb. 1973; DÜRR 1974; COUDERT u. PROVÔT 1976; ENIGK 1979). So denaturieren Oozysten bei 55 °C in wenigen Minuten, wobei sich die erforderliche Einwirkungsdauer bei trockener Wärme deutlich verkürzt (SCHNEIDER u. Mitarb. 1972). Eine Abtötung erfolgt bis zu einer unteren Grenze von 40 °C, bei dieser Temperatur ist eine Einwirkungszeit von mindestens 24 Stunden erforderlich (DÜRR 1974). SCHELLENBERG (1979) bezeichnet die Dampfstrahlreinigung bei 120 °C als ausgezeichnete Desinfektionsmethode, allerdings ist bei derartigen Geräten zu berücksichtigen, daß schon in geringem Abstand von der Austrittöffnung ein erheblicher Temperaturabfall eintritt (SCHNEIDER u. Mitarb. 1972). Die Anwendung von Gamma- oder Röntgenstrahlung ist für die Desinfektion von Stallungen ohne Bedeutung, ebenso die Tatsache, daß unsporulierte Oozysten nach 14stündiger Zentrifugation bei 226000 g noch lebensfähig sind (COUDERT u. DÜRR 1972). Dagegen ließen sich *E.-stiedai*-Oozysten mit 20 kHz-Ultraschall in zwei Minuten abtöten, die hierbei eingesetzte Versuchsanordnung ist aber auf Feldbedingungen nur schwer übertragbar (COUDERT u. Mitarb. 1972). Beim Aufbau einer kokzidienfreien Kaninchenzucht wendeten COUDERT und Mitarbeiter (1988 a) ein dreistufiges Desinfektionsschema an. Zunächst erfolgte eine Dampfstrahlreinigung der Räume bei 120 - 160 °C. Anschließend wurden die Haltungsräume bei trockener Hitze über zwölf Stunden auf mehr als 40 °C aufgeheizt. Im letzten Schritt erfolgte eine 24stündige Formalinbegasung (COUDERT u. Mitarb. 1988 a).

2.9.2 Gebräuchliche Antikokzidia

Die Dosierungen sowie chemische Namen und Strukturformeln der nachfolgend besprochenen Pharmaka sind im Anhang (Kap. 9.5, Tabelle 30, Abb. 24 - 27) aufgeführt.

2.9.2.1 Sulfonamide und Mischungen

Sulfonamide waren die ersten synthetischen Substanzen, die erfolgreich gegen Kokzidien eingesetzt wurden. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der für den Nukleinsäurestoffwechsel wichtigen Folsäuresynthese durch Substratkonkurrenz zur para-Aminobenzoessäure. Parasitenstadien mit hoher Kernteilungsaktivität, hauptsächlich die Schizonten, werden dadurch in ihrem Wachstum gehemmt. Die Natriumsalze der Sulfonamide sind wasserlöslich, was eine Verabreichung mit dem Trinkwasser ermöglicht. Dosisabhängig ist ihre Wirkung kokzidiostatisch oder kokzidiozid. Nachteilig sind die hauptsächlich bei älteren Präparaten auftretenden Nebenwirkungen wie Nierenschäden und häufige Resistenzen. Sulfadimidin (Sulfamethazin) und Sulfaquinoxalin gehören zu den Mitteln der ersten Generation, neuere Präparate wie Sulfadimethoxin und Sulfachlorpyrazin (Sulfaclozin) sind weniger toxisch. Sulfonamide werden auch in Kombination mit Pyrimethamin oder Diaveridin eingesetzt, welche an anderer Stelle in den para-Aminobenzoessäurestoffwechsel eingreifen und so synergistisch wirken. Bestehende Resistenzen gegen Sulfonamide beeinträchtigen auch die Wirksamkeit der Kombinationspräparate. Ein weiterer Wirkstoff ist

das unlösliche Formosulfathiazol, ein Formaldehydkondensat des Sulfathiazols. Formosulfathiazol wird von der Darmmukosa nicht resorbiert, sondern wirkt lokal im Darmlumen und hat neben seiner kokzidiostatischen auch regulierende Wirkung auf die bakterielle Begleitflora. In der therapeutischen Anwendung bei Kaninchen hat Sulfadimidin als Einzelpräparat oder in Kombination mit Diaveridin eine unbefriedigende Wirkung. Sulfaquinoxalin unterdrückt die Folgen von Infektionen mit *E. stiedai* gut, ist aber gegen Darmkokzidien sowohl als Einzelsubstanz wie auch in Kombination mit Pyrimethamin erst in hohen Dosierungen wirksam. Sulfadimethoxin ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit bei Kaninchen das Mittel der Wahl; auch diese Substanz kann zusammen mit Pyrimethamin eingesetzt werden. Die therapeutische Anwendung von Sulfonamiden mit dem Trinkwasser erfordert frühzeitige Erkennung der Erkrankung, da an Kokzidiose erkrankte Tiere die Futter- und Wasseraufnahme einstellen. Formosulfathiazol ist gut wirksam, wobei seine Wasserunlöslichkeit die Verabreichung erschwert (LÄMMLER u. DÜRR 1967; COUDERT u. Mitarb. 1976; NORTON u. Mitarb. 1979; COUDERT 1981; MCDUGALD 1982; JOYNER u. Mitarb. 1983; MCDUGALD u. ROBERSON 1988; BUDAVARI 1989; STEUBER u. KROKER 2002).

2.9.2.2 Chinolone

4-Hydroxychinolone wirken über eine Unterbrechung des Elektronentransports in der mitochondrialen Atmungskette der Parasiten. Sporoziten und junge Schizonten werden durch Chinolone in ihrer Entwicklung blockiert. Dieser Vorgang ist zunächst reversibel, und unentwickelte Parasitenstadien können bei zu frühem Absetzen der Präparate latente Kokzidiosen auslösen. Vertreter dieser Gruppe sind Decoquinat und Methylbenzoquat. Decoquinat wurde bei Gallengangskokzidiose getestet und war hier gut wirksam. Methylbenzoquat unterdrückt die klinischen Folgen einer *E. stiedai*-Infektion, senkt die Oozystenproduktion aber kaum. Gegen Darmkokzidien ist es gut wirksam, was sich sowohl in verminderter Oozystenausscheidung als auch in einer Unterdrückung klinischer Symptome zeigt. Die in Kombination mit Clopidol beobachtete gute Wirkung gegen *E. stiedai* wird der Chinolonkomponente zugeschrieben. Bei Geflügelkokzidien wurde eine schnelle Resistenzentwicklung gegen Präparate dieser Gruppe beobachtet, was mit ihrem Angriffsort in Verbindung stehen könnte; die hohe Zahl von Mitochondrien je Sporozoit oder Schizont erhöht die Wahrscheinlichkeit von Mutationen (COUDERT 1981; MCDUGALD 1982; PEETERS u. Mitarb. 1982; JOYNER u. Mitarb. 1983; MCDUGALD u. ROBERSON 1988; LINDSAY u. BLAGBURN 2001).

2.9.2.3 Pyrimidin- und Pyridinderivate sowie Mischungen

Amprolium wurde viel beim Geflügel eingesetzt. Es wirkt aufgrund seiner Strukturähnlichkeit mit Thiamin (Vitamin B₁) als Antagonist und kann in hohen Dosierungen auch beim Wirt Mangelerscheinungen auslösen. Bei Kaninchen ist es weder gegen Gallengangskokzidiose noch gegen Darmkokzidien wirksam. Auch in Kombination mit Ethopabat, welches ähnlich den Diaminopyrimidinderivaten Diaveridin und Pyrimethamin in den Tetrahydrofolsäurestoffwechsel eingreift, re-

duzierte Amprolium weder die Oozystenausscheidung noch klinische Symptome bei Mischinfektionen mit *E. intestinalis*, *E. magna*, *E. perforans* und *E. coecicola*. Lediglich die Futterverwertung ließ sich durch Gabe von Amprolium mit Ethopabat steigern. Die Zulassung von Amprolium ist inzwischen erloschen (FITZGERALD 1972; PEETERS u. HALEN 1978; COUDERT 1981; MCDUGALD 1982; MCDUGALD u. ROBERSON 1988; REYNOLDS 1993; STEUBER u. KROKER 2002).

Clopidol war das erste Kokzidiostatikum, welches in der EU für Kaninchen zugelassen wurde. Aufgrund seiner Strukturähnlichkeit zu den Chinolonen bei fehlender Kreuzresistenz und synergistischer Wirkung von Kombinationen wird vermutet, daß Clopidol an anderer Stelle auf Enzyme der Atmungskette wirkt. Bei suszeptiblen Geflügelkokzidien werden Sporozoitens reversibel in ihrer Entwicklung gehemmt. Eine Wirkung auf *E. stiedai* des Kaninchens war nicht feststellbar. Ebenso wenig wurden Infektionen mit verschiedenen Darmkokzidien, darunter *E. intestinalis*, *E. magna* und *E. perforans*, hinsichtlich Oozystenproduktion und Mortalität positiv beeinflusst. Darüber hinaus zeigten mit Clopidol medizierte Kaninchen gegenüber unbehandelten Tieren geringere Körpergewichtszunahmen (COUDERT u. Mitarb. 1976; PEETERS u. HALEN 1978, 1980 a; COUDERT 1981; MCDUGALD 1982; MCDUGALD u. ROBERSON 1988; BUDAVARI 1989). Eine Mischung aus 92,3 % Clopidol und 7,1 % Methylbenzoquat ist unter der Bezeichnung Lerbek® im Handel. Die Kombination ist in höheren Dosierungen gut gegen *E. stiedai* wirksam; Oozystenausscheidung und das Auftreten von Läsionen durch Gallengangskokzidiose werden unterdrückt. Auch gegen Darmkokzidien wurde in Feldversuchen und bei experimentellen Infektionen eine positive Wirkung bezüglich Mortalität, Oozystenausscheidung und Gewichtszunahmen festgestellt. Die Oozystenproduktion von *E. flavescens* wird schon bei niedrigen, die von *E. intestinalis* und *E. magna* erst bei mittleren Dosierungen deutlich gesenkt. Im Vergleich zu alleiniger Verabreichung der in Lerbek® enthaltenen Menge Methylbenzoquats lagen die Oozysten Zahlen beim Kombinationspräparat niedriger. Tägliche Gewichtszunahmen und Futterverwertung unterschieden sich hingegen nicht und lagen bei mit der doppelten Menge Methylbenzoquat behandelten Tieren in der Größenordnung nicht-infizierter Kaninchen. Bei entsprechender Dosierung nur dieser Komponente könnten damit ähnliche Mastergebnisse wie mit dem Kombinationspräparat bei verringerter Arzneimittelkonzentration im Futter erzielt werden (PEETERS u. HALEN 1980 b; COUDERT 1981; PEETERS u. Mitarb. 1982; JOYNER u. Mitarb. 1983; PEETERS u. Mitarb. 1983).

2.9.2.4 Nitrofurane

Nitrofurane dürfen seit 1995 in der EU nicht mehr bei Lebensmittel-liefernden Tieren angewendet werden, da angesichts ungeklärter Toxizität keine unbedenklichen Rückstandshöchstmengen festgesetzt werden können. Als Wirkungsmechanismus werden Chromosomensschäden bei Mikroorganismen durch reaktive Metabolite nach Reduktion der 5-Nitrogruppe angenommen, ferner eine Hemmung von Enzymen durch Sauerstoffradikale. Nitrofurane haben aufgrund ihrer Wirkung auf

Nukleinsäuren kanzerogene Potenz. Von Nitrofurazon (5-Nitro-2-furaldehydsemicarbazon) ist eine schwache Wirkung gegen Darmkokzidien des Kaninchens beschrieben worden (MCDUGALD 1982; BUDAVARI 1989; KROKER u. Mitarb. 2002).

2.9.2.5 Ionophore Polyäther

Ionophore Polyäther wurden ursprünglich als Stoffwechselprodukte von *Streptomyces*-Arten entdeckt und sind in der Geflügelhaltung von überragender Bedeutung. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der Fähigkeit, Kationen an negativ geladene Sauerstoffgruppen im Zentrum der Moleküle zu binden. Lipophile Seitenketten vermitteln Löslichkeit in biologischen Membranen. Dadurch werden Kationen, insbesondere Na^+ , entlang eines Konzentrationsgefälles in Zellen transportiert; biologische Konzentrationsgradienten werden kurzgeschlossen. Nachströmendes Wasser führt zu erhöhtem Innendruck und schließlich zum Zelltod. Obwohl verschiedene Präparate sich in ihrer Affinität zu Natrium-, Kalium- und Calcium-Kationen unterscheiden können, sind die zum Zelluntergang führenden Vorgänge prinzipiell vergleichbar. Diese Mechanismen betreffen Parasiten wie Wirtszellen gleichermaßen und sind damit ursächlich für die enge therapeutische Breite der Ionophore. Kokzidien werden bereits als Sporozoitien gehemmt, die Wirkung ist kokzidiozid und es kommt zu keinen latenten Infektionen nach Absetzen der Präparate. Bei Schafen wurden Erfolge bei therapeutischer Verabreichung nach Ausbruch von Erkrankungen beobachtet, was auf eine Wirkung auf Merozoiten hindeuten könnte. Wichtige Vertreter ionophorer Polyäther sind Monensin, Lasalocid, Salinomycin und Narasin, zwischen denen eine teilweise Kreuzresistenz besteht. Beim Geflügel, wo Ionophore aufgrund antimikrobieller Wirkungen überdies wuchsfördernd wirken, entwickelten sich Resistenzen allerdings nur langsam. Bei Kaninchen, die auch auf geringe Dosen verschiedener Antibiotika sehr empfindlich reagieren, haben ionophore Polyäther eine äußerst enge therapeutische Breite. Geeignete Dosierungen, die noch nicht zu toxischen Nebenwirkungen führen, sind schwierig zu ermitteln (COUDERT 1981; MCDUGALD 1982; COUDERT u. Mitarb. 1989; LAFARGUE-HAURET u. Mitarb. 1994; LINDSAY u. BLAGBURN 2001; STEUBER u. KROKER 2002). Monensin unterdrückt die Oozystenproduktion oder das Auftreten von Leberveränderungen bei Infektionen mit *E. stiedai* vollständig. Allerdings ist die Akzeptanz von damit supplementiertem Futter auch bei niedrigen Dosierungen so gering, daß Kaninchen über Wochen kaum an Körpergewicht zunehmen. Auf den Verlauf natürlicher Infektionen mit verschiedenen Darmkokzidien hatte Monensin dagegen einen positiven Effekt hinsichtlich der Gewichtsentwicklung und senkte auch die Oozystenproduktion gegenüber nicht-behandelten Tieren (FITZGERALD 1972; COUDERT 1981; PAKANDL 1986).

Lasalocid wird von Kaninchen unter allen Ionophoren am besten vertragen, es muß allerdings auch höher dosiert werden, um Wirkungen zu erzielen. Schon in niedrigen Dosierungen beeinträchtigt Lasalocid dabei die Gewichtsentwicklung. Außer bei hohen Dosen verschwindet dieser

Effekt nach wenigen Wochen. Die Wirkung auf die beiden pathogensten Kokzidienarten ist höchst unterschiedlich: klinische Symptome nach *E. -flavescens*-Infektion werden durch niedrige, die Oozystenproduktion durch mittlere Lasalocid-Dosen unterdrückt. Infektionen mit *E. intestinalis* werden hinsichtlich Gewichtsentwicklung erst von höheren Dosen positiv beeinflusst, die Oozystenproduktion dagegen überhaupt nicht. Die Oozystenausscheidung ist in diesem Fall ein untaugliches Maß, um die Wirksamkeit des Pharmakons zu beschreiben. Da von durch Lasalocid geschützten, aber hohe *E. -intestinalis*-Oozystenzahlen ausscheidenden Tieren Gefahren für den übrigen Bestand ausgehen, muß das Mittel kritisch beurteilt werden (PAKANDL 1986; ZANGER 1987; COUDERT u. PROVÔT 1988; COUDERT u. Mitarb. 1989).

Salinomycin hat bei *E. -stiedai*-Infektionen in der vom Hersteller empfohlenen niedrigen Dosierung einen günstigen Effekt hinsichtlich Futtermittelverwertung und Gewichtsentwicklung, während die Oozystenproduktion und das Auftreten von Leberveränderungen erst von über der Herstellerempfehlung liegenden Dosen vollständig unterdrückt werden. Bei diesen höheren Dosen treten bei Kaninchen allerdings bereits toxische Nebenwirkungen wie Todesfälle durch Herzversagen auf. In Lebern von nach Herstellerempfehlung mit der niedrigen Dosis behandelten Kaninchen waren drei Wochen p.i. noch keine Läsionen festzustellen, was auf die zu diesem Zeitpunkt noch nicht voll ausgebildeten morphologischen Veränderungen zurückzuführen sein könnte. Ein Anstieg typischer Leberenzyme im Serum, die als guter Indikator für den Verlauf von *E. -stiedai*-Infektionen bei Kaninchen gelten, konnte allerdings auch bei mit niedrigen Salinomycin-Dosen behandelten Tieren bis zum 35. Tag p.i. nicht festgestellt werden. Bei experimentellen Infektionen und bei Feldversuchen zur Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Darmkokzidien, darunter *E. magna*, *E. media* und *E. perforans*, zeigte die Verabreichung gesteigerter Salinomycin-Dosen positive Effekte hinsichtlich Mortalität, Oozystenproduktion und Gewichtsentwicklung. In einem weiteren Feldversuch konnte Salinomycin auch in der vom Hersteller empfohlenen niedrigen Dosierung die Oozystenproduktion nach natürlicher Infektion mit acht verschiedenen Darmkokzidien, darunter *E. intestinalis* und *E. flavescens*, sowie mit *E. stiedai*, bis zum 63. Lebenstag deutlich senken. Die Sterblichkeit wurde bei dieser Untersuchung um über 5 % verringert und die Körpergewichtsentwicklung gegenüber nicht mit Salinomycin behandelten Kaninchen günstig beeinflusst (LÄMMLER u. HEIN 1980; SAMBETH u. RAETHER 1980; KUTZER u. Mitarb. 1981; PEETERS u. Mitarb. 1982; PAKANDL 1986; COUDERT u. Mitarb. 1989; RAMISZ u. Mitarb. 1990).

Narasin hat strukturelle Ähnlichkeit mit Salinomycin, ist aber wesentlich potenter und deshalb bei vergleichbaren Dosierungen schon sehr toxisch. In geeigneten Dosen ist es gut gegen *E. stiedai* und gegen die Darmkokzidien *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. magna* und *E. perforans* wirksam, ohne die Gewichtsentwicklung negativ zu beeinflussen, und unterdrückt die Oozystenproduktion dieser Spezies nahezu vollständig. In der Praxis ist es bei Kaninchen wegen seiner Toxizität nicht

anwendbar; Narasin-Kontaminationen bei Futtermittelherstellern führten zu Vergiftungen (PEETERS u. Mitarb. 1981 a; COUDERT u. Mitarb. 1989; ANÁDON u. MARTÍNEZ-LARRAÑAGA 2000).

2.9.2.6 Triazinderivate

Symmetrische und asymmetrische Triazinone gehören zu einer neuartigen Stoffgruppe mit Strukturähnlichkeit zu Nukleosidanalogen. Ihr Wirkungsmechanismus beruht vermutlich auf einer Hemmung von Enzymen der Atmungskette sowie einer Störung der Pyrimidinsynthese von Kokzidien. In Untersuchungen bei *E. tenella*, *E. maxima* und *E. acervulina* des Huhnes wurde eine breite Wirkung der Triazinderivate auf sämtliche Entwicklungsstadien der Parasiten deutlich, die anders als die meisten Antikokzidia auch intrazelluläre Stadien einschließt. Die Entwicklung der Schizonten wird behindert, Merozoiten sind nicht lebensfähig und degenerieren, und in Zygoten werden die für die Ausbildung der inneren Oozystenhülle verantwortlichen Hüllbildungskörper zerstört. Die Vertreter Diclazuril und Toltrazuril unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wasserlöslichkeit. Diclazuril ist kaum, Toltrazuril dagegen gut wasserlöslich, was eine Verabreichung mit der Tränke ermöglicht, und aufgrund der Wirkung auf intrazelluläre Stadien die therapeutische Anwendung während der Präpatenz erlaubt. Die Verträglichkeit ist gut, bei Diclazuril traten erst nach zweiwöchiger Verabreichung einer 32fach höheren als der therapeutisch sinnvollen Dosis verminderte Gewichtszunahmen auf, noch stärkere Überdosen führten zu Darmerkrankungen und Todesfällen. Zwischen Diclazuril und Toltrazuril besteht Kreuzresistenz (MCDUGALD 1982; MEHLHORN u. Mitarb. 1984; COUDERT 1990; LINDSAY u. BLAGBURN 2001; SCHOLTYSIK u. STEUBER 2002).

Diclazuril ist gegen *Eimeria stiedai* gut wirksam. Siebentägige Verabreichung während der Präpatenz genügte, um die Oozystenproduktion und das Auftreten von Leberläsionen deutlich zu reduzieren, die Körpergewichtsentwicklung entsprach dabei der nicht-infizierter Tiere. Auch gegen die Darmkokzidien *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. magna* und *E. perforans* ist Diclazuril gut wirksam und unterdrückt durch diese hervorgerufene Durchfälle und Einbrüche bei der Gewichtsentwicklung. Die Produktion von Oozysten wird weitgehend unterdrückt; gegen Ende der erregerspezifischen Patenz kommt es zu einer leichten Ausscheidung. Die Wirkung auf einzelne Kokzidienspezies variiert allerdings. So werden klinische Symptome und die Oozystenproduktion nach Verabreichung von *E.-intestinalis*-Oozysten schon von unter den Herstellerempfehlungen liegenden Diclazuril-Dosen unterdrückt, während Infektionen mit *E. flavescens* erst bei den empfohlenen Dosierungen ohne klinische Folgen bleiben. Die Hemmung der *E.-flavescens*-Oozystenproduktion gelingt mit dieser oder auch mit etwas höheren Dosierungen nicht vollständig. Während Diclazuril bei einer gegen das Antikokzidium Robenidin resistenten *E.-magna*-Linie hochwirksam war, ist die Wirkung gegenüber verschiedenen Stämmen dieser Spezies unterschiedlich. Bei den *E.-magna*-Stämmen U93/298 und U93/407 wurde die Oozystenproduktion um 88,5 bzw. 98,95 % gehemmt. Beim erstgenannten Stamm war kein positiver Effekt hinsichtlich der Körper-

gewichtsentwicklung oder der Futterverwertung feststellbar, während diese Parameter beim zweiten Stamm mit denen der nicht-infizierten, nicht mit Diclazuril behandelten Tiere vergleichbar waren. Auch bei Infektionen mit verschiedenen Stämmen von *E. media* konnte Diclazuril die Gewichtsentwicklung nur leicht verbessern, während die Oozystenproduktion um 71 % unterdrückt wurde. Bei Fleischkaninchen in Bodenhaltung hatte Diclazuril einen mit Robenidin vergleichbaren Effekt auf die Mastleistung (PEETERS u. GEEROMS 1989; VANPARIJS u. Mitarb. 1989 a, b; COUDERT 1990; GALLAZZI u. FERRI 1990; REYNOLDS 1993; PEETERS u. Mitarb. 1994).

Toltrazuril (Bay Vi 9142) ist bei fortdauernder Verabreichung geeignet, die klinischen und pathomorphologischen Folgen sowie die Oozystenproduktion nach einer massiven Infektion mit *E. stiedai* fast vollständig zu unterdrücken. Auch eine Medikation mit dem Trinkwasser für die Dauer von jeweils zwei Tagen kurz vor Beginn und während der Patenz ermöglicht ungestörte Gewichtsentwicklung und eine 99,9%ige Senkung der Oozystenproduktion gegenüber nicht-behandelten Tieren. Diese therapeutische Verabreichung erlaubt den Aufbau einer Immunität, die die Folgen von Reinfektionen später nicht medikamentell geschützter Tiere stark begrenzt. Die Wirksamkeit gegenüber den Darmkokzidien *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. magna* und *E. perforans* ist gut, wobei die Oozystenproduktion von *E. intestinalis* bereits durch niedrige, die von *E. flavescens* und *E. magna* durch mittlere und die von *E. perforans* durch höhere Toltrazuril-Dosen unterdrückt wird. Zweimalige Toltrazuril-Verabreichung während der Präpatenz und der Patenz einer Mischinfektion mit *E. flavescens*, *E. magna* und *E. perforans* verhinderte Todesfälle, nicht aber einen kurzfristigen Rückgang der Gewichtsentwicklung. Die ausgebildete Immunität unterdrückte bei Reinfektion vollständig die Oozystenproduktion von *E. magna* und, in geringerem Maß, die von *E. perforans*. Dagegen blieb die Oozystenproduktion der schwach immunogenen Spezies *E. flavescens* bei der zweiten Infektion unbeeinflusst, klinische Symptome und Mortalität waren etwas weniger gravierend als bei zuvor nicht unter Toltrazuril-Schutz infizierten Tieren. Die Oozystenproduktion über fünf Monate alter, natürlich mit *E. flavescens*, *E. magna*, *E. media*, *E. piriformis* und *E. perforans* infizierter Kaninchen ließ sich durch zweimalige Toltrazuril-Behandlung mit dem Trinkwasser für eine Zeitdauer zwischen 18 und 38 Tagen vollständig unterdrücken. Nach diesem kokzidienfreien Intervall traten *E. flavescens* und *E. perforans* als erste Spezies wieder im Kot auf (PEETERS u. GEEROMS 1986; ZANGER 1987; BUDAVARI 1989).

2.9.2.7 Guanidinderivate

Der einzige Vertreter dieser Gruppe ist Robenidin. Nach Entdeckung seiner guten Wirkung gegen die pathogensten Kokzidienspezies des Kaninchens 1978 und seiner EU-weiten Zulassung als Futtermittelzusatzstoff 1982 erfuhr Robenidin weite Verbreitung in der Kaninchenhaltung und verdrängte die bis dahin gängige, jedoch in vieler Hinsicht unbefriedigende Sulfaquinoxalin/ Pyrimethamin-Behandlung. Der Wirkungsmechanismus von Robenidin beruht offenbar auf einer Hem-

mung der oxidativen Phosphorylierung. Bei *E. tenella* wurde ein kokzidiostatischer Effekt auf Schizonten der ersten Generation beobachtet, der die Ausreifung der Merozoiten verhindert, sowie eine Wirkung auf Schizonten der zweiten Generation und auf Gamonten (COUDERT 1978; MCDOUGALD 1982; PEETERS u. Mitarb. 1988 a; LINDSAY u. BLAGBURN 2001; SCHOLTYSIK u. STEUBER 2002). Robenidin ist in der höchstzulässigen Dosierung (66 mg/kg) nur unzureichend gegen massive experimentelle Infektionen mit *E. stiedai* wirksam, der Anstieg von Leberenzymen, Schlachtkörpergewichte und Ausmaße von Leberveränderungen sind mit denen nicht-behandelter Kaninchen vergleichbar. Bei geringeren *E.-stiedai*-Infektionsdosen unterdrückt Robenidin in zulässigen Konzentrationen die Oozystenproduktion um 89 % sowie Verluste bei der Fleischleistung. Die Wirkung genügt allerdings nicht, um dem Auftreten von Leberläsionen vorzubeugen. Subklinische *E.-stiedai*-Infektionen in Mastbetrieben führen bei dieser Dosierung dagegen kaum zu Leberveränderungen. Gegen klinische Folgen von Infektionen mit den Darmkokzidien *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. irresidua* und *E. magna* ist Robenidin bereits in geringeren Konzentrationen (30 mg/kg) ausgezeichnet wirksam. Die Oozystenproduktion von *E. intestinalis* und *E. flavescens* wird dagegen erst von der höchsten zulässigen Dosierung (66 mg/kg) wirkungsvoll unterdrückt, Oozystenzahlen erlauben hier keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Pharmakons oder auf klinische Symptome. Bei Felduntersuchungen senkte Robenidin in der zulässigen Konzentration das Auftreten von *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. irresidua*, *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* deutlich. Während die absoluten Oozystenzahlen erheblich sanken, erhöhte sich der Anteil von *E. magna* in positiven Proben. 18 Monate nach der Markteinführung von Robenidin 1982 traten unter fortwährender Verabreichung die ersten dagegen resistenten *E.-magna*-Stämme auf, der Anteil von *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* stieg in Proben aus Mastbetrieben bis 1987 deutlich. Auch andere Spezies, die 1982 vollständig aus Kaninchenhaltungen verschwunden waren, traten in den folgenden Jahren zunehmend wieder auf, allerdings bei niedrigeren Oozystenzahlen als in der Vor-Robenidin-Ära. Der Anteil der hochpathogenen Spezies *E. intestinalis* und *E. flavescens* blieb gering, ebenso der von *E. stiedai*, gegen welche Robenidin generell eine geringere Aktivität besitzt (LICOIS u. COUDERT 1980 a; PEETERS u. Mitarb. 1981 b, 1982; JOYNER u. Mitarb. 1983; PEETERS u. Mitarb. 1987, 1988 a, b; COUDERT u. ZONNEKEYN 2000).

2.9.2.8 Praktische Anwendung von Antikokzidien bei Kaninchen

Aus historischen Gründen wurden gegen Kokzidien eingesetzte Pharmaka nach ihrer Wirkung in kokzidiostatische und kokzidiozide Präparate eingeteilt, da ältere Wirkstoffe die Entwicklung der Parasiten nur für die Dauer ihrer Verabreichung hemmten. Neuere Präparate haben bei längerer Anwendung in ausreichender Dosis oft eine Kokzidien abtötende Wirkung (MCDOUGALD 1982; LINDSAY u. BLAGBURN 2001). PEETERS und GEEROMS (1986) zeigten mit einer Toltrazuril-Verabreichung während der späten Präpatenz auf, wie unter medikamentellem Schutz der Aufbau einer aktiven Immunität ermöglicht werden kann. COUDERT (1990) weist dagegen auf die Gefahr

hin, daß eine einzelne, trotz Antikokzidia-Verabreichung ihren Entwicklungszyklus vollendende Oozyste bereits eine neue, resistente Linie begründen könnte. Um Verlusten durch gegen Robenidin resistenten Stämmen zu begegnen, führten Intensivbetriebe zusätzlich zum damit supplementierten Futter zwischen 1985 und 1988 mit nur mäßigem Erfolg eine etwa einwöchige Sulfadimidin-Behandlung abgesetzter Kaninchen mit dem Trinkwasser durch. Dagegen konnte ein dreimonatiger Einsatz des 1988 in der EU als Kombination zugelassenen Clopidol/ Methylbenzoquats (Lerbek®) im Wechsel mit sechs- bis neunmonatiger Anwendung von Robenidin dessen ursprüngliche Wirksamkeit wiederherstellen. Die Prävalenz von *E. media* und *E. perforans* wurde durch dieses Rotationsprogramm deutlich gesenkt, in geringerem Maße die von *E. magna*, was auf die schlechtere Wirkung von Clopidol/ Methylbenzoquat auf diese Spezies zurückzuführen sein könnte (PEETERS u. GEEROMS 1992). Da *Eimeria stiedai* nie vollständig aus kleineren Zuchten verschwunden ist und diese über notwendige Einkreuzungen eine potentielle Gefahr für Intensivbetriebe darstellen, fordern PEETERS und Mitarbeiter (1982) von Antikokzidia neben Wirksamkeit gegen Darmkokzidien auch eine solche bei Gallengangskokzidiose. Die Verabreichung von Sulfoamiden sollte der therapeutischen Anwendung vorbehalten bleiben. Ihr Einsatz bei trächtigen Zibben ist kontraindiziert, was einen frühzeitigen Schutz oft zeitgleich gesäugter Jungkaninchen vor dem Absetzen mit diesen Präparaten ausschließt (COUDERT 1981; COUDERT u. Mitarb. 1989; STEUBER u. KROKER 2002). In der Europäischen Union sind unter den Antikokzidia für Kaninchen derzeit Metichlorpindol, Robenidin und Salinomycin als Futterzusatzstoffe zugelassen (EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT 1970; ROMMEL u. Mitarb. 2000; SCHOLTISIK u. STEUBER 2002).

2.9.3 Verfahren zur kokzidienfreien Aufzucht von Kaninchen

Bei Versuchstieren sind Erkrankungen unerwünscht, da sie die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen gefährden und den Einsatz höherer Tierzahlen erforderlich machen würden. In der Regel kommen deshalb über ihre Besiedlung mit apathogenen Keimen (positiv) definierte Gnotobionten oder spezifiziert pathogenfreie (SPF) Tiere zum Einsatz. Die Gewinnung von Gnotobionten und SPF-Tieren erfolgt bei Säugern oft aufwendig durch Hysterektomie, die Aufrechterhaltung ihres hygienischen Status erfordert die Unterbringung in Isolatoren oder Barriersystemen. Diesen geschlossenen oder Isolatorsystemen stehen offene Systeme (konventionelle Haltungen) gegenüber, bei denen Beleuchtung und Klima geregelt sind, eine Besiedlung der Tiere mit fremden Mikroorganismen aber nicht ausgeschlossen werden kann (GV-SOLAS 1988; MADRY 1989 a). Die GV-SOLAS (1977) teilt Versuchstiere aufgrund ihres mikrobiologischen Status nicht in Kategorien ein (SPARROW 1977). Vielmehr solle ein Experimentator anhand einer Liste von bei SPF-Tieren unerwünschten Erregern, darunter Kokzidien beim Kaninchen, selbst entscheiden, welche Anforderungen er bei einer bestimmten Fragestellung an ein Versuchstier zu stellen hat (GV-SOLAS 1977).

APPEL und Mitarbeiter (1971) wandten beim Aufbau einer SPF-Zucht nach Schnittentbindung von Kaninchen eine Handaufzucht mit sterilisierter Kaninchenmilch an, nachdem Ernährung mit Ersatzstoffen oder Kuhmilch aufgrund von Akzeptanzproblemen zu hohen Aufzuchtverlusten geführt hatte. SCHELLENBERG (1976) geht davon aus, daß in 70% aller Versuchstierhaltungen Kaninchen mit Kokzidien infiziert sind. Zum Aufbau einer kokzidien- und pasteurellenfreien SPF-Zucht verwendete er bei durch Hysterektomie entwickelten Jungkaninchen Milchersatz, was zu Aufzuchtverlusten von 50 % führte, die durch Einsatz sterilisierter Ammenmilch gesenkt werden konnten.

Statt eines mit arbeitsintensiver Handaufzucht durch Schnittentbindung gewonnener Jungtiere verbundenen Verfahrens verwendeten COUDERT und Mitarbeiter (1988 a) ein mehrstufiges System, bei dem unter Anwendung strikter hygienischer, diätetischer und medikamenteller Maßnahmen über mehrere Generationen aus zunächst konventionell gehaltenen Kaninchen eine SPF-Zucht aufgebaut werden konnte. Freiheit von Kokzidien wurde durch wechselnde Anwendung verschiedener potenter Antikokzidia erreicht. *Pasteurella multocida* konnte durch kombinierte Anwendung verschiedener Maßnahmen aus der Zucht eliminiert werden. Bakteriellen Darmerkrankungen durch pathogene *E.-coli*-Stämme oder Clostridien wurde in der Aufbauphase durch rohfaserreiches Futter vorgebeugt und die Abwesenheit dieser Erreger durch Verabreichung von Ampicillin bzw. Clindamycin, welche bei Keimträgern zur Exazerbation führen, geprüft (COUDERT u. Mitarb. 1988 a).

Die Aufrechterhaltung eines SPF-Status ist insbesondere bezüglich der Kokzidienfreiheit schwierig. In den Einrichtungen der INRA Tours ist die Zucht und Haltung durch ein aufwendiges Barriersystem geschützt (COUDERT u. Mitarb. 1979), darüberhinaus ist es den Tierpflegern untersagt, privat Kaninchen zu halten (COUDERT, pers. Mitt.). SCHELLENBERG (1976) weist auf die Vorteile hin, die SPF-Tiere ähnlich der Schweinehaltung auch bei Fleischkaninchen bieten. Ein Beispiel aus diesem Bereich zeigt, daß unter strengen hygienischen Bedingungen über Jahre eine Produktion mit minimalen Verlusten ohne Antibiotikaeinsatz möglich ist. Eine in diesem Betrieb aufgetretene Kontamination mit *E. magna* verdeutlicht indessen die Schwierigkeiten, Kokzidien dauerhaft von Kaninchenhaltungen fernzuhalten (HENDRICKX u. Mitarb. 1994). In einer mit Barriersystemen arbeitenden Versuchstierzucht gelang es dagegen, den hygienischen Status von Kaninchen über sechs Jahre aufrechtzuerhalten (ROUSSEL u. Mitarb. 1999). Von den in den Empfehlungen der FELASA (NICKLAS u. Mitarb. 2002) aufgeführten Erregern war in diesem Betrieb lediglich der Keim *Bordetella bronchiseptica* seit dem Aufbau der Zucht nachweisbar.

2.9.4 Vakzine

Aktive Immunisierung durch Schutzimpfung ist eine weitere präventivmedizinische Maßnahme zur Vorbeuge von Kokzidieninfektionen (LEBAS u. Mitarb. 1986). ROSE (1987) nennt als mögli-

che Ansätze einer aktiven Immunisierung die gezielte Verabreichung virulenter Stämme, die mittels verschiedener Verfahren abgeschwächter Erreger, oder den Einsatz nichtinfektösen Materials.

Einmalige Verabreichung von sechs Oozysten eines Wildstammes der immunogenen Spezies *E. intestinalis* genügt, um bei Kaninchen die klinischen Folgen von Reinfektionen fast völlig zu unterdrücken (COUDERT u. Mitarb. 1993). RYLEY (1980) weist am Beispiel einer aus virulenten Kokzidienstämmen bestehenden kommerziellen Vakzine für Hühner aber auf die Schwierigkeit hin, derartige Produkte in ungefährlichem und dennoch ausreichendem Maß zu dosieren. Bei wenig immunogenen Spezies ist darüber hinaus eine wiederholte Verabreichung erforderlich, um die gewünschte Schutzwirkung zu erzielen (ROSE 1987).

Unter den physikalischen Verfahren zur Attenuierung von Kokzidien hat sich die Anwendung von Gammastrahlen als wirksam erwiesen (ROSE 1987; BEDRNIK u. Mitarb. 1995). Mit einer Energiedosis von 15 bzw. 20 Kilorad (150 bzw. 200 Gray) behandelte Oozysten von *Eimera acervulina* und *E. tenella* exzystierten nach Verabreichung an Küken. Die Sporozoiten drangen in Epithelzellen ein und entwickelten sich zu jungen Schizonten, eine weitere Entwicklung unterblieb. Bei Belastungsinfektionen waren die Tiere gut gegenüber Einbrüchen der Gewichtsentwicklung geschützt, jedoch kaum vor dem Auftreten intestinaler Läsionen. Auch mit höheren Strahlendosen von 30 Kilorad (300 Gray) behandelte Oozysten setzten nach Verabreichung invasionsfähige Sporozoiten frei. Deren Entwicklung war aber durch die Bestrahlung vollständig unterbunden, und es wurde kein Schutz gegen Reinfektionen vermittelt. Dieses unterschiedliche Verhalten nach Strahlenexposition ist offenbar darauf zurückzuführen, daß bei niedrigen Dosen zunächst die Nukleinsäuren und damit die Vermehrung, bei höheren zunehmend auch Stoffwechselvorgänge der Parasiten gestört werden. Letztere und damit die Entwicklungsfähigkeit von Sporozoiten zu später degenerierenden, jungen Schizonten werden für die Immunogenität verantwortlich gemacht (JENKINS u. Mitarb. 1991 a, b).

In mehreren Großbetrieben ist eine mit 250 Gray attenuierte *E.-tenella*-Vakzine mit dem Trinkwasser an Mastküken verabreicht worden. Die Impfung erwies sich als risikolos und induzierte einen guten Schutz gegenüber Reinfektionen. In einer vier Wochen nach aktiver Immunisierung mit $1,15 \times 10^5$ *E.-tenella*-Oozysten inokulierten Tiergruppe waren keine Mortalität und nur minimale intestinale Läsionen festzustellen, während in einer nicht-immunisierten Vergleichsgruppe 26 % Verluste und erhebliche pathologisch-anatomische Schäden auftraten (MIELKE u. Mitarb. 1991). Da bestrahlte Oozysten ein geringes, auf etwa ein Hundertstel reduziertes Vermehrungspotential behalten und Strahlenattenuierung keine Auswirkungen auf patente Erreger hat, ist unter Praxisbedingungen die nachfolgende Limitierung der Ausscheidung und eine damit kontrollierte weitere Exposition Voraussetzung für eine risikolose Immunisierung (DRÖSSIGK u. Mitarb. 1993).

Unter den Verfahren zur genetischen Veränderung des Vermehrungspotentials und damit der Virulenz besteht bei Kokzidien des Geflügels die Möglichkeit einer Passage in embryonierten Eiern als untypischem Wirtssystem. Ein Problem dieses Verfahrens ist die Gefahr, daß attenuierte Stämme nach wiederholten Vermehrungszyklen im Zielsystem ihre ursprüngliche Virulenz wiedererlangen könnten (ROSE 1987). Eine weitere Möglichkeit zur Attenuierung von Kokzidien beschrieb JEFFERS (1975). In wiederholten Passagen in Hühnern unter fortwährender Selektion auf kurze Präpatenz isolierte er eine frühreife Linie von *E. tenella*, die eine hohe genetische Stabilität zeigte und auch nach häufigen Vermehrungszyklen in suszeptiblen Hühner ihre ursprüngliche Virulenz nicht wiedererlangte. Derartige Linien sind geeignet, eine gegenüber Infektionen mit Wildstämmen belastbare Immunität hervorzurufen (ROSE 1987). Allerdings weist RYLEY (1980) angesichts des geringeren Vermehrungspotentials auf die Schwierigkeiten hin, diese bei einem möglichen breiten Einsatz als Impfstoff in ausreichender Menge zu produzieren.

Bei frühreifen Linien von Kokzidien des Kaninchens ist die Gewinnung von für einen Impfeinsatz ausreichenden Oozystenmengen nicht problematisch. Ein bis zwei Tiere genügen, um den Impfstoff für 1000 Kaninchen zu produzieren (COUDERT 1993; DROUET-VIARD u. Mitarb. 1995). Die bei frühreifen Linien von *E. intestinalis*, *E. magna*, *E. media* und *E. coecicola* gegenüber den Wildstämmen abweichende Oozystenmorphologie (ECKERT u. Mitarb. 1995) ist möglicherweise die Folge einer Mutation (LICOIS u. Mitarb. 1990). Die frühreifen Linien sind genetisch stabil; auch nach 13 Passagen konnte keine entgegengesetzte Selektion virulenter Stämme festgestellt werden (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1995). Verminderte Virulenz ist bei Kokzidien des Kaninchens nicht mit einem Verlust der Immunogenität verbunden. So genügten bei frühreifen Linien von *E. intestinalis* 8×10^4 , bei *E. magna* 10^2 und bei *E. media* 10^3 Oozysten, um einen gewissen Schutz gegen Infektionen mit den homologen Wildstämmen herbeizuführen (LICOIS u. Mitarb. 1991, 1994, 1995). Allerdings war keine Kreuzimmunität gegenüber *E.-intestinalis*-Wildstämmen anderer geographischer Herkunft festzustellen (LICOIS u. Mitarb. 1991). Um Jungkaninchen möglichst früh nach dem Absetzen einen Schutz gegen Infektionen mit virulenten Kokzidien zu bieten, muß eine Impfung bereits gegen Ende der Säugeperiode erfolgen. Die Aufnahme von Muttermilch behindert dabei auch die Vermehrung frühreifer Impfstämme (COUDERT 1993). Die orale Verabreichung von $3,5 \times 10^3$ Oozysten einer frühreifen *E.-magna*-Linie am 27. Lebenstag führte zu höherer Replikation des Impfstammes als eine Verabreichung der gleichen Dosis am 25. Tag. Nach dem Absetzen am 30. und einer Belastungsinfektion mit 10^4 Oozysten eines *E.-magna*-Wildstammes am 36. Lebenstag war bei beiden Impfzeitpunkten ein völliger Schutz bezüglich Rückgängen der Gewichtsentwicklung gegeben, bei den später geimpften Tieren war noch eine gewisse Vermehrung der virulenten Linie nachweisbar. Ein Impfschutz ist somit neun Tage nach erstem Kontakt mit dem Erreger aufgebaut; die Impfung am 27. Lebenstag bietet den Vorteil, niedrigere Vakzinedosen einsetzen zu können (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1997 a).

Eine andere Möglichkeit der Impfung, die keine Manipulationen an Einzeltieren erfordert und bei säugenden Kaninchen einfach anwendbar ist, besteht im Einbringen von Vakzinestämmen in die Nistbox. Eine als Spray in das (leere) Nest 25 Tage alter Kaninchen eingebrachte Dosis von 4×10^4 frühreifen *E.-magna*-Oozysten führte bei den Jungtieren zu einem guten Schutz gegenüber einer Reinfektion mit 10^4 Oozysten eines *E.-magna*-Wildstammes am 35. Lebenstag (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1997 b).

Ein weiteres Einsatzgebiet frühreifer Linien könnte darin liegen, die Kokzidienpopulation in einer Kaninchenhaltung durch Verdrängung der Wildstämme zu kontrollieren. Neben regelmäßiger Zufuhr von Impfstämmen würde dies eine Überwachung des epidemiologischen Status, ähnlich wie nach der Anwendung von Strahlenvakzinen erfordern (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1995).

In den zurückliegenden Jahren sind erhebliche Anstrengungen unternommen worden, um eine mit biotechnologischen Methoden in großen Mengen herstellbare Totvakzine gegen Kokzidien zu entwickeln. Die aus diesen Arbeiten gewonnenen Erkenntnisse haben gezeigt, daß die ursprüngliche Hoffnung, aus nur einem rekombinanten Antigen eines einzelnen Parasitenstadiums einen wirksamen Impfstoff herstellen zu können, ein zu optimistischer Ansatz war (JENKINS 1998). Geeignete Vektoren, mit denen sich ein solches rekombinantes Antigen in Wirtsorganismen einbringen ließe, wurden beschrieben. So ist bei Hühnern die Verabreichung von Sporozoitenenzymen mittels *Salmonella typhimurium* möglich, was zu einem gewissen Schutz gegen Kokzidieninfektionen führt (VERMEULEN 1998). Rekombinante *E.-stiedai*-Antigene konnten mit *Escherichia coli* als Vektor oral an Kaninchen verabreicht werden (PEETERS 1994). Eine intramuskuläre Injektion von gereinigtem *E.-maxima*-Gamontenantigen löst bei Legehennen eine humorale Immunantwort aus, die nach Weitergabe parasitenspezifischen IgGs mit dem Dotter bei geschlüpften Küken einen 45-63%igen Rückgang der Oozystenproduktion bei Belastungsinfektionen mit *E. maxima*, *E. tenella* und *E. acervulina* zur Folge hat (WALLACH u. Mitarb. 1995). Eine aus drei in den Hüllbildungskörpern von Makrogamonten anzutreffenden Antigenen bestehende Vakzine wird inzwischen als kommerzielles Produkt unter der Bezeichnung CoxAbic[®] vertrieben (WALLACH 2002). Abgesetzte Jungkaninchen sind durch erhöhte Spiegel spezifischer Antikörper, wie sie sich nach einer Verabreichung von Sporozoitenextrakten an das säugende Muttertier erzielen lassen, nicht gegenüber Infektionen mit homologen Kokzidienspezies geschützt (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1996).

3. Tiere, Material und Methoden

3.1 Rasse, Herkunft und Hygienestatus der untersuchten Kaninchen

Die Versuchstierhaltung (VTH) der Ciba Geigy AG Basel ist für die Beschaffung, artgerechte Unterbringung und hygienische Kontrolle von Versuchstieren zuständig, die von anderen Abteilungen benötigt werden. Entsprechend den Anforderungen der jeweiligen Versuchsleiter werden Kaninchen der folgenden Rassen gehalten: Chinchilla Bastard, Weiße Neuseeländer (NZW) und Russenkaninchen. Chinchilla Bastard Kaninchen werden sowohl in Käfig- als auch in Bodengruppen gehalten und deshalb für den Vergleich der Kokzidienbelastung zwischen beiden Haltungsformen verwendet.

Alle Kaninchen werden von der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/ Riß geliefert. Die Chinchilla-zucht wurde 1971 aus Tieren der Baden-Württembergischen Landeszucht und Kaninchen der Versuchstierzucht der Fa. Boehringer Ingelheim aufgebaut. Die Tiere werden vom Züchter deshalb als Chinchilla-Bastardkaninchen, Stamm Chbb:CH(SPF) bezeichnet (pers. Mitt. v. Hr. Dr. K.-D. SCHULZ v. 29. November 1993). Die Kaninchen werden in einem Auszuchtverfahren (Rotations-Zuchtsystem) unter strikter Inzuchtvermeidung gezüchtet (KÖHLER 1989; GV-SOLAS 1993). Bei der Zucht wird nach Leistung (Wurfgröße, Zwischenwurfzeit), dem Nichtauftreten von Pfortenerkrankungen und Encephalitozoonfreiheit selektiert. Zur Vermeidung von Pododermatitiden (DRESCHER u. SCHLENDER-BÖBBIS 1995) und Encephalitozooninfektionen werden betroffene Zuchttiere aus der Zucht ausgeschlossen. Jedes Zuchttier wird im Labor des Züchters mit einem serologischen Test (Sandwich-Methode/ IFAT) dreimal pro Jahr auf *E. cuniculi* untersucht.

Die SPF-Zucht wurde zwischen 1968 und 1970 durch Hysterektomie, Handaufzucht der Jungtiere mit sterilisierter Kaninchenmilch und Assoziierung mit einer definierten Keimflora etabliert (APPEL u. Mitarb. 1971). Die Zuchtkolonie ist seither geschlossen und befindet sich in einem Barrierensystem. Anfang der 80er Jahre wurden Kokzidien in den Bestand eingeschleppt (pers. Mitt. v. Hr. Dr. K.-D. SCHULZ v. 29. November 1993). Bei einem Neuaufbau der Zucht 1989/ 1990 zur Bekämpfung der Stallmüdigkeit gelangte durch Ammentiere *E. cuniculi* in den Bestand.

Aufgrund der Gesundheitszeugnisse der Dr. Karl Thomae GmbH 1994 und 1995 werden die gelieferten Kaninchen auf die in Tabelle 3 dargestellten Erreger hin untersucht. Die Kontrollen erfolgen in einem, bei bestimmten Proben auch in zwei der drei folgenden Labors: im Staatlichen Untersuchungsamt Aulendorf, im Labor der Versuchstierzucht der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach oder bei der Fa. BioDoc in Hannover.

Tabelle 3: Gesundheitszeugnisse der verwendeten Kaninchen für den Zeitraum vom 1.1.1994 bis 31.3.1995 (Nomenklatur nach GV-SOLAS 1989)

Bakterien	Untersucher	Methode	Anzahl Proben	Ergebnis negativ	Ergebnis positiv
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Kultur	58	31	27
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Kultur	58	58	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Kultur	58	58	0
<i>Pasteurella multocida</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Kultur	58	58	0
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Kultur	58	58	0
<i>Salmonella</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Anreicherung u. „Bunte Reihe“	58	58	0
<i>Streptococcus</i> (β-hämolysierend)	Untersuchungsamt Aulendorf	Anreicherung	58	58	0
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Untersuchungsamt Aulendorf	Kultur	58	58	0
<i>Mycoplasma</i>	Unt.-Amt Aulendorf	Kultur	58	58	0
	BioDoc Hannover	ELISA	75	75	0
Parasiten					
Eimerien	Unt.-Amt Aulendorf	Flotation	58	41	17
	VTZ Thomae	Flotation	390	244	146
<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	VTZ Thomae	IFAT	In allen drei Zuchten in geringer Inzidenz vorhanden; wegen starker Schwankungen keine Zahlenangabe		
Nematoden (<i>Trichostrongylus</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Passalurus</i>)	Unt.-Amt Aulendorf	Flotation	58	58	0
	VTZ Thomae	Flotation	390	390	0
Zestoden (<i>Anoplocephalidae</i>)	U-Amt Aulendorf	Flotation	58	58	0
Arthropoden (<i>Cheyletiella parasitovorax</i>)	Unt.-Amt Aulendorf	makroskopisch	58	58	0
	VTZ Thomae	Tesaabklatsch	390	390	0
Pilze					
<i>Microsporum</i>	Unt.-Amt Aulendorf	Kultur	58	58	0
<i>Trichophyton</i>	Unt.-Amt Aulendorf	Kultur	58	58	0
Viren					
Reovirus Typ 3 (bis 31.12.1994)	BioDoc Hannover	ELISA	60	60	0
Rotavirus (EDIM)	BioDoc Hannover	IFAT	75	75	0
RHDV	BioDoc Hannover	ELISA	75	75	0
Sendaivirus	BioDoc Hannover	ELISA	75	75	0
SV 5	BioDoc Hannover	IFAT	75	75	0

In der VTH neu angelieferte Kaninchen werden zunächst in speziellen Anlieferungsräumen untergebracht und Blutproben zur Untersuchung auf *Encephalitozoon cuniculi* entnommen. Erst mit Vorliegen negativer Untersuchungsergebnisse kommen Neuankömmlinge in Boden- oder Käfighaltungsräume (in letzteren können sich bereits ältere Tieren befinden). Jedes Kaninchen wird mit Arvilap gegen RHD geimpft.

3.2 Haltungformen in der Versuchstierhaltung der Ciba Geigy AG

Die Haltungsräume der untersuchten Kaninchen befinden sich in zwei verschiedenen Gebäuden.

Ein Gebäude ist überwiegend mit Büros und Labors ausgestattet; hier befinden sich drei Haltungsräume, die für Kaninchenhaltung genutzt werden. Eine Käfigeinheit hat eine Grundfläche von $90 \times 57,5$ cm (B \times T) bei 45 cm Höhe und wird in der Regel mit zwei Tieren belegt (Ausnahme: männliche Tiere; Mindestanforderungen und Richtlinien zur Käfiggröße entsprechen denen der EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT 1986, der TIERSCHUTZVERORDNUNG SCHWEIZ 1991 und der WORLD RABBIT SCIENCE ASSOCIATION 1992). Je Raumhälfte stehen acht Käfigeinheiten in drei Etagen, insgesamt also 48 Einheiten je Haltungsraum. An den Längsseiten der Räume befinden sich Arbeitsflächen und Waschbecken (Abb. 5, 7 und 8).

Die Beleuchtung erfolgt mit Kunstlicht im zwölf Stunden Rhythmus mit einer Tagphase von 6.00 bis 18.00 Uhr. Während der Tagphase werden die unter den Käfigen befindlichen Kotwannen mit einer Schwemmentmistungs-Kotschieberanlage in dreistündigem Rhythmus gereinigt.

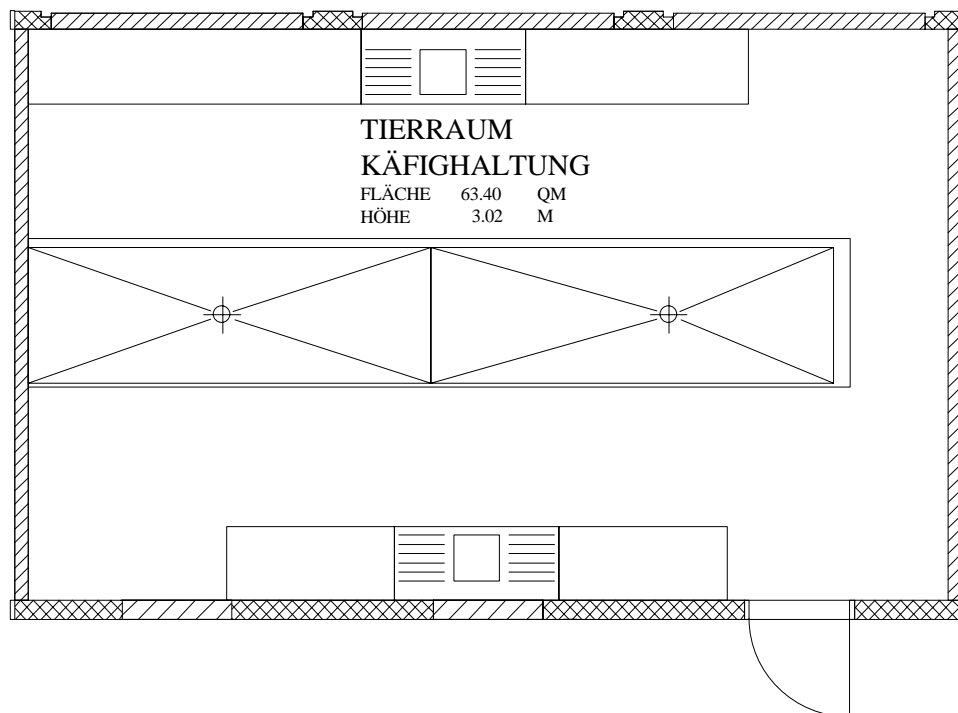


Abb. 5: Käfighaltungsraum.

Das andere Gebäude ist als Tierhaus konzipiert. Neben Kaninchen werden hier auch Hunde und Primaten gehalten. Die Kaninchen sind in ehemaligen Hunderäumen auf Tiefstreu untergebracht. Zwei unterschiedlich große Raumtypen werden für die Kaninchenbodenhaltung genutzt (Bodenhaltungsraum Typ 1 und Typ 2; Abb. 6, Tabelle 4).

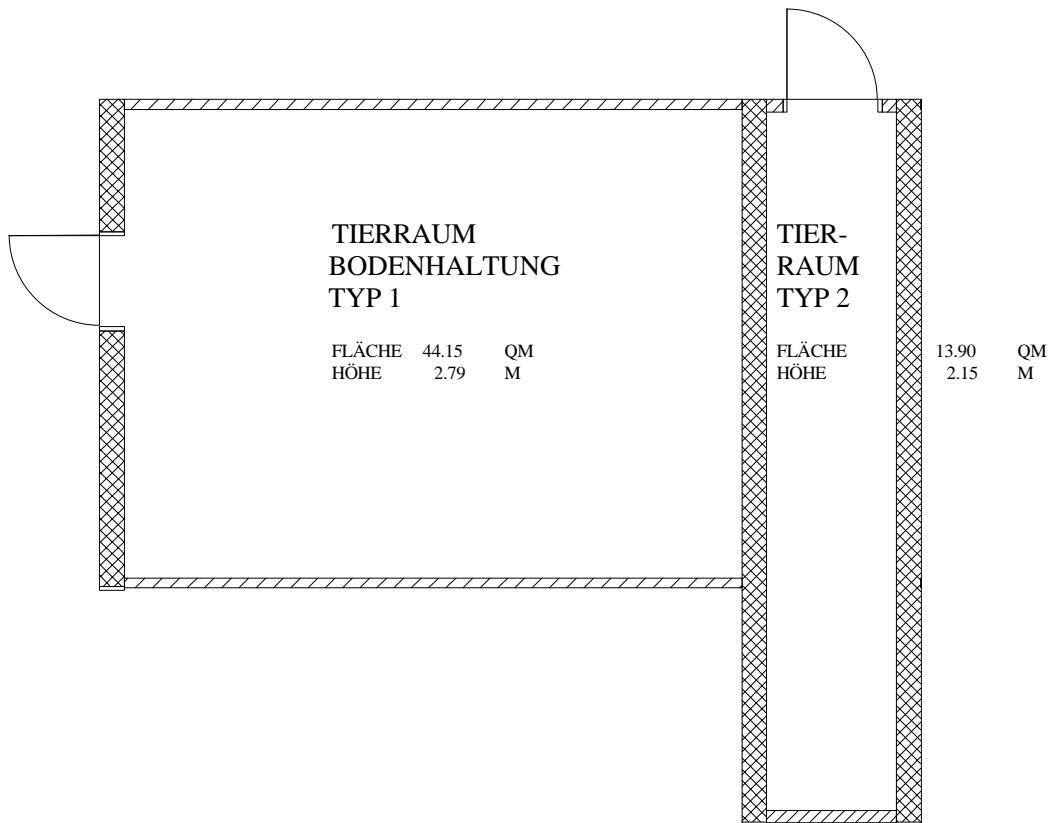


Abb. 6: Bodenhaltungsraum Typ 1 und Typ 2

In beiden Raumtypen wird die den Kaninchen zur Verfügung stehende Fläche durch Trennwände begrenzt. In Bodenhaltungsraum Typ 1 kann die nutzbare Bodenfläche je nach Tierzahl und -größe zwischen 20 und 40 m² variiert werden. Bei voller Flächenausnutzung werden im Typ-1-Raum maximal 35, in Einzelfällen kurzfristig bis zu 40 Tiere gehalten. Trenngitter aus der vormaligen Nutzung als Hundehaltungseinheit unterteilen die Nutzfläche, schaffen Fluchtmöglichkeiten bei Rangordnungskämpfen und erleichtern das Einfangen der Tiere (Abb. 9, 10 und 11). In Bodenhaltungsraum Typ 2 beträgt die nutzbare Bodenfläche 9,2 m², hier werden maximal 15 junge Kaninchen bis 3 kg gehalten (Abb. 12, 13 und 14). Kästen aus Holz und Kunststoff werden in beiden Raumtypen als Unterschlupf eingesetzt.

Die Einstreu besteht aus Holzgranulat und Stroh. Die Entmistung erfolgt alle sieben bis 14 Tage abhängig vom Verschmutzungsgrad und in Verantwortlichkeit des Tierpflegepersonals.

Die Kaninchen in Käfighaltung werden für toxikologische Untersuchungen, Bodenhaltungstiere meist für Immunisierungen verwendet. In Tabelle 4 sind Käfig- und Bodenhaltung von Kaninchen einander gegenübergestellt.

Tabelle 4: Käfig- und Bodenhaltung im Vergleich

Aufstallung	Käfig	Boden
Raumvolumen (brutto)	190,9m ³	Typ 1: 123,2 m ³ , Typ 2: 27,8 m ³
Lichtprogramm	12 h Tag/ Nacht (Kunstlicht)	12 h Tag/ Nacht + Außenlicht
Habitat/ Käfige	5175 cm ² Grundfläche x 45cm Höhe für 2 Tiere	Typ 1: 20 bis 36 m ² für 20 - 40 Tiere, Typ 2: 9,2 m ² Bodenfläche für 15 Tiere
Boden	Drahtgitter über Kotwanne	Stroh mit Holzgranulat
Entmistung	5 x täglich Kotschieber	wöchentlich bis vierzehntägig von Hand
Luftführung	Umluft, 15facher Luftwechsel pro Stunde	
Luftfeuchtigkeit	50 - 60 %	40 - 60 %
Temperatur	19 - 20 °C	18 - 20 °C (Typ 2 bis 22 °C)
Heizung	nur über Zuluft	Zuluft + Fußbodenheizung
Futter	Kaninchenalleinerhaltungsfutter 4 mm Pellets ad libitum	
Rauhfutter/ Zahnabrieb	gepreßte Strohkugeln, Hartholz	Stroh, Hartholzklötzchen, (Holzkisten)
Wasserangebot	Nippeltränken	Metallschalen

Die nachfolgenden Abbildungen stellen die durch Umbau aus Einzelboxen entstandenen Käfigeinheiten und die für Kaninchenbodenhaltung genutzten Räume mit Einrichtungsgegenständen dar.



Abb. 7:
Käfigeinheit aus
zwei verschweiß-
ten Einzelkäfi-
gen mit Kotwan-
ne unter dem
Gitterrost



Abb. 8:
Kaninchen in
Käfig-Zweier-
box beim
„Grooming“



Abb. 9:
Bodenhaltung
Typ 1 mit Gitter-
wänden, Kunst-
stoff- und Holz-
kästen

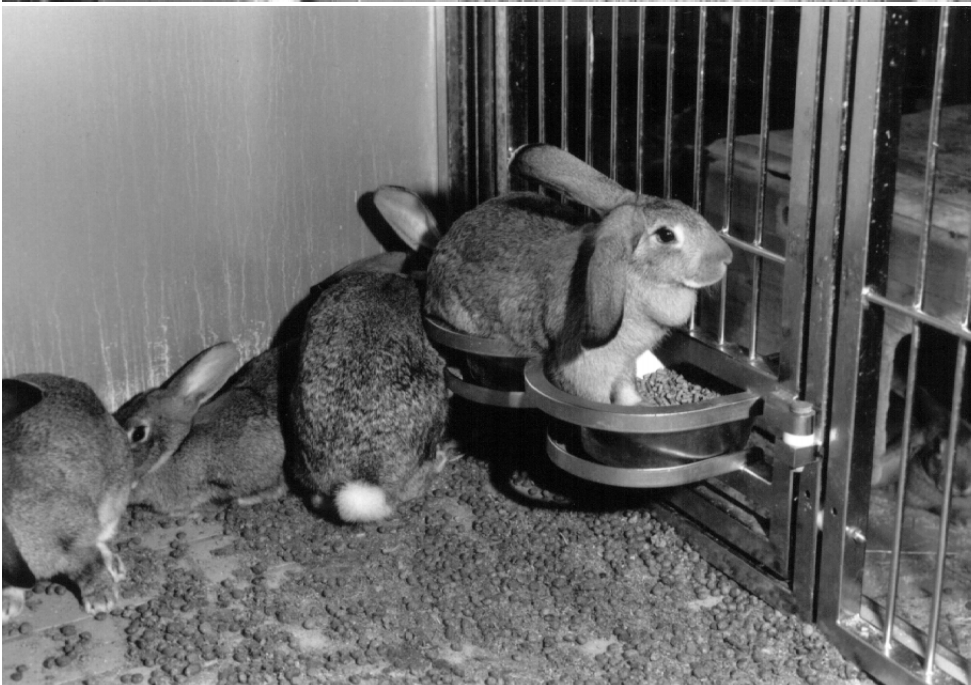


Abb. 10:
Bodenhaltung
Typ 1, Futter-
näpfe



Abb. 11:
Bodenhaltung
Typ 1, Wasser-
stelle



Abb. 12:
Bodenhaltung
Typ 2, Blick über
die Abtrennwand



Abb. 13:
Bodenhaltung
Typ 2, in Trenn-
wand eingehäng-
te Futterraufen,
Wasserschalen



Abb. 14:
Bodenhaltung
Typ 2, Spuren
von Durchfallkot
auf Kunststoff-
kasten

3.3 Untersuchungsgruppen, Untersuchungsintervalle und Gewinnung der Kotproben

Für die vergleichende Gegenüberstellung der Kokzidienbelastung bei Kaninchen in Käfig- und Bodenhaltung wurden in Voruntersuchungen Sammel- und Einzeltierkotproben von in klinischen Prüfungen stehenden bzw. zwecks Serumgewinnung immunisierten Kaninchen genommen und ausgewertet. Aufgrund dieser Voruntersuchungen wurde ein Schema für die Hauptuntersuchung am Einzeltier erarbeitet.

Die Charakteristika aller durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Studienplan: Untersuchungstypen

Charakter	Entnahmedauer	Typ	Untersuchte Tiere	Zeitraum	Probenzahl
Voruntersuchung 1	(6/ 48 Stunden)	Sammelprobe von 48/ 35 Tieren	> 3 kg, in klin. Prüfung	10/ 1993	2
Voruntersuchung 2	24 Stunden	Einzeltierprobe	> 3 kg, in klin. Prüfung	11 - 12/ 1993	97
Züchterstatus	(48 Stunden)	Sammelkotprobe	Zucht und Aufzucht	11/ 93 - 4/ 94	14
Eingangsuntersuchung	(48 Stunden)	Sammelkotprobe	(wie in Hauptunters.)	11/ 93 - 11/ 94	41
Hauptuntersuchung	96 Stunden	Einzeltierprobe	ab 1,7 kg, exklusiv	2 - 12/ 1994	329

Für die Gewinnung von Sammelkotproben in Voruntersuchung 1 wurde im Käfighaltungsraum die Schwemmentmischungsanlage von 6:00 bis 12:00 Uhr abgeschaltet. Der Sammelkot aus drei Stahlwannen von 48 Kaninchen wurde mit Urin und verspritztem Wasser aus Nippeltränken in eine Kunststofftonne überführt. Für die Sammelkotprobe von 35 Kaninchen aus Bodenhaltung Typ 1 wurde der Stall 48 Stunden nach Aufstallung entmistet, Stroh manuell entfernt und das Kot-Holzgranulatgemisch für die weitere Untersuchung gewonnen. Die Sammelprobe aus der Bodenhaltung wog 3,40 kg, die aus der Käfighaltung 11,05 kg.

In Voruntersuchung 2 wurden Kaninchen zur Gewinnung von Einzeltierkotproben in runde Stoffwechselkäfige aus Acrylglas gesetzt. Die Grundfläche dieser Käfige hat einen Durchmesser von 42,5 cm, die Höhe beträgt 37 cm (Netto-Käfigvolumen 0,31 m³). Die Käfige sind mit einer Überlauftränke und einer Futterraufe ausgestattet. Das unter dem Gitterrost des Käfigbodens schräg angebrachte Abrollgitter erlaubt die getrennte Entnahme von Kot und Urin. Es standen elf Stoffwechselkäfige zur Verfügung, von denen sechs in Käfighaltungs- und fünf in Bodenhaltungsräumen aufgestellt wurden. Zur Probengewinnung wurden sechs bzw. fünf Kaninchen ihrem Käfig oder ihrer Bodenhaltungsgruppe entnommen und für 24 Stunden in einen Stoffwechselkäfig gesetzt. Die Auswahl der Tiere bei dieser Voruntersuchung war nicht zufällig und konnte auch nicht nach einem festgelegten Schema erfolgen, da einige Tiere für Pyrogenitätstests benötigt wurden und nicht verwendet werden konnten. Bei Tieren aus der Bodenhaltung wurde darauf geachtet, keine frisch immunisierten Tiere in Stoffwechselkäfige zu setzen. Bei einem Durchschnittsalter von sechs Monaten wogen die verwendeten Tiere aus der Bodenhaltung durchschnittlich 3762 g, Tiere aus der Käfighaltung dagegen 3192 g bei einem Durchschnittsalter von fünf Monaten.

Der Züchter stellte während der zweiten Voruntersuchung zehn Kotproben zur Verfügung, mit denen der parasitologische Status im Zuchtbetrieb erhoben werden sollte. Es handelte sich dabei um Sammelkotproben, acht davon stammten aus Aufzuchtkäfigen mit drei bis sechs abgesetzten Kaninchen. Zwei weitere Proben stammten von Muttertieren mit ihren Jungen. Da später vom Züchter bereitgestellte Kotproben als Eingangsuntersuchung für gelieferte Tiere dienten, wurden diese Statusproben (Tabelle 5) mit E0 bezeichnet.

Bei der ersten Tierlieferung für die nach den Vor- und Statusuntersuchungen durchgeführte erste Hauptuntersuchung lag keine Nullprobe vom Züchter vor. Die Eingangsuntersuchung (Tabelle 5) wurde in diesem Fall mit von sieben Kaninchen entnommenen Kotproben durchgeführt, die noch nicht in Boden- oder Käfighaltung aufgestellt worden waren, und mit Eingangsuntersuchung 1 für die erste Hauptuntersuchung (H1) bezeichnet. Bei Tierlieferungen für die nachfolgenden Hauptuntersuchungen H2 bis H5 stellte der Züchter acht bis zehn Sammelproben aus Aufzuchtkäfigen zur Verfügung. Zu diesen war angegeben, von welchen Kaninchen sie stammten; sie wurden als Proben für die zweite bis fünfte Eingangsuntersuchung (E2 - E5) verwendet (Abb. 15). Vier der während der Hauptuntersuchungen bereitgestellten Proben stammten von Muttertieren mit Jungen; diese wurden den Statusproben (E0) zugeordnet. Der Umfang der Status- und Eingangsproben lag zwischen 15 und 168 g.

Für die fünf Hauptuntersuchungen (Tabelle 7) von Februar bis Dezember 1994 wurden junge Kaninchen beim Lieferanten bestellt, die für sechs Wochen ausschließlich für Kokzidienuntersuchungen verwendet werden konnten. Bestellt wurden weibliche Tiere zwischen 1500 und 1800 g Körpergewicht, die zum Zeitpunkt der Lieferung zwischen 57 und 79 Tagen alt waren. Alle gelieferten Kaninchen waren durch eine fünfstellige eintätowierte Ohrnummer eindeutig gekennzeichnet; Nummern weiblicher Tiere hatten eine gerade Endziffer. Pro Untersuchungszeitraum von sechs Wochen standen 35 Tiere zur Verfügung, von denen nach der Eingangsuntersuchung 20 in Käfighaltung und 15 Tiere in Bodenhaltung untergebracht wurden. Diese Aufteilung berücksichtigte die spätere Verwendung der jünger als sonst in der Ciba Geigy VTH üblich gelieferten Tiere und räumliche Gegebenheiten: Gruppen von 15 Kaninchen sind im kleineren Bodenhaltungsraum (Typ 2) von angemessener Größe; in der Käfighaltung sollten später 20 Tiere für Pyrogenitätstests zur Verfügung stehen. Von 20 Kaninchen in Käfighaltung wurden 18 untersucht. Aus fünf Lieferungen 1994 kamen damit je 33 Tiere in die Hauptuntersuchungen 1 bis 5 (H1 - H5).

In Abbildung 15 ist die Aufteilung von 33 Kaninchen in Boden- und Käfiggruppen mit jeweils 15 bzw. 18 Tieren dargestellt. Die Zuordnung von Kaninchen zu den Gruppen und Untergruppen erfolgte zufällig. Jedes Tier wurde im Abstand von 14 Tagen zweimal untersucht (erste und zweite Einzeltierbeprobung). Die ersten Tiere wurden neun Tage nach der Aufstallung in das jeweilige Haltungssystem beprobt, nur in H1 erfolgte die erste Beprobung aus internen Gründen eine Woche früher. Zu 94 der für Untersuchungen gelieferten 175 Tiere lag eine Nullprobe aus einer oder Eingangs- (E1) oder Sammelprobe (E2 - E5) vor.

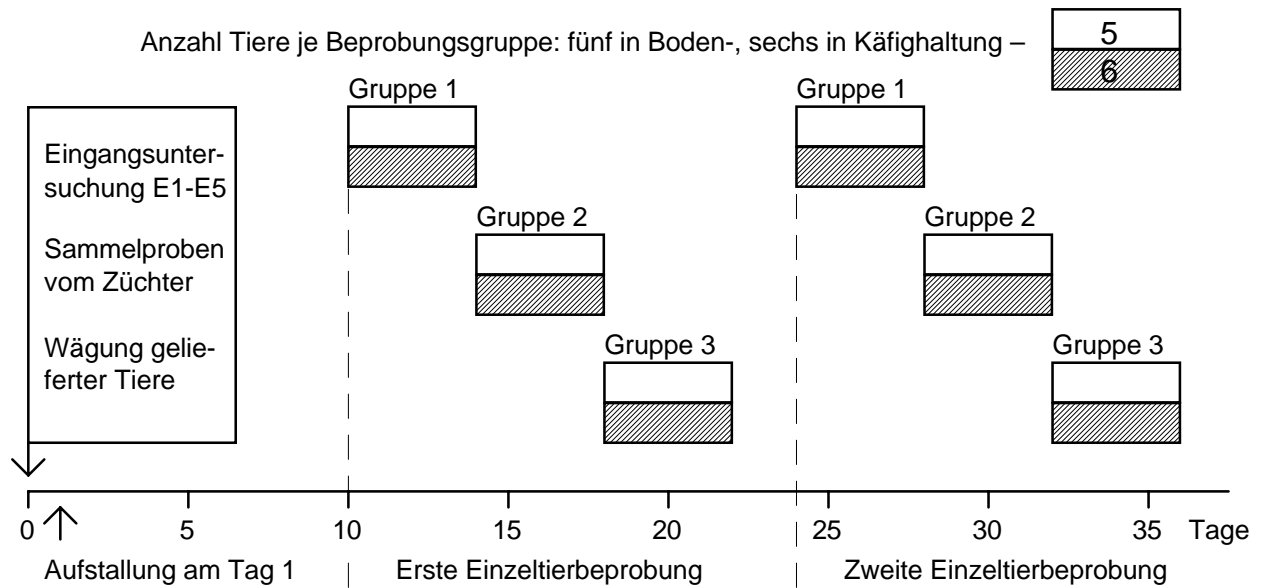


Abb. 15: Untersuchungsschema für 33 Kaninchen während der Hauptuntersuchungen H1 - H5

In der ersten, zweiten und dritten Hauptuntersuchung (H1 - H3) wurden nur Kotproben für die Untersuchung auf Kokzidien genommen. In der vierten und fünften Hauptuntersuchung (H4 u. H5) wurden zusätzlich Proben für eine Untersuchung auf *E. coli* gewonnen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Beprobungsschema in Hauptuntersuchungen H4 und H5

Tiere je Hauptuntersuchung	Aufteilung nach Haltungsform	Einzeltieruntersuchung Stoffwechselkäfig	Kotproben für Kokzidienuntersuchung	Proben für <i>E. coli</i> Untersuchung
33 gesamt	15 Bodenhaltung	5 Tiere	5 Proben, je Tier 2 x	3 Proben, je Tier 2 x
		5 Tiere	5 Proben, je Tier 2 x	3 Proben, je Tier 2 x
		5 Tiere	5 Proben, je Tier 2 x	3 Proben, je Tier 2 x
	18 Käfighaltung	6 Tiere	6 Proben, je Tier 2 x	3 Proben, je Tier 2 x
		6 Tiere	6 Proben, je Tier 2 x	3 Proben, je Tier 2 x
		6 Tiere	6 Proben, je Tier 2 x	3 Proben, je Tier 2 x

Die Proben für die bakteriologische Untersuchung wurden den in Stoffwechselkäfige gesetzten Einzeltieren entnommen. Die Probennahme erfolgte am zweiten Tag der 96stündigen Aufstallung nachmittags während der Hartkotphase durch Massage der Rektumampulle. Die ausmassierten Kotbällchen wurden direkt in sterile Kunststoffbecher gegeben und verschlossen.

In der zweiten und dritten Hauptuntersuchung (H2 und H3) wurde bei Bodenhaltungstieren statt Holzgranulat-Stroheinstreu reines Stroh beziehungsweise Wiesenheu zur Einstreu verwendet. Eine Übersicht über die fünf Hauptuntersuchungen wird in Tabelle 7 gegeben.

Tabelle 7: Übersicht der Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Raumtypen: siehe Abb. 6)

Hauptuntersuchung	Kokzidien- untersuchung	Untersuchung auf <i>E. coli</i>	Bodenhaltung	
			Haltungsraum	Einstreu
H1	ja	—	Typ 2 (Nr. 214)	Stroh-Holzgranulat
H2	ja	—	Typ 2 (Nr. 213)	nur Stroh
H3	ja	—	Typ 2 (Nr. 232)	Wiesenheu
H4	ja	ja	Typ 2 (Nr. 232)	Stroh-Holzgranulat
H5	ja	ja	Typ 1 (Nr. 225)	Stroh-Holzgranulat

Da die Aufstallung von Kaninchen in Stoffwechselkäfige eine eingeschränkte Haltung bedeutete, bei der die in der TIERSCHUTZVERORDNUNG SCHWEIZ (1991) festgehaltenen Mindestanforderungen an Käfigabmessungen unterschritten werden mußten, wurde bei der zuständigen Behörde eine Tierversuchsbewilligung beantragt. Das Gesuch wurde vom Kantonalen Veterinäramt Basel ohne Einschränkung bewilligt. Während der Aufstallung wurden die Richtlinien des BUNDESAMTS FÜR VETERINÄRWESEN (1993) zur Haltung von Versuchstieren in Stoffwechselkäfigen angewendet.

Nach Abschluß der Hauptuntersuchungen gelangten drei verendete Kaninchen der Rasse Weiße Neuseeländer (NZW) aus Bodenhaltung zur Sektion. Die Tiere waren elf Tage zuvor im Alter zwischen 15-17 Wochen geliefert worden. Da Todesfälle routinemäßig von der pathologischen Abteilung untersucht wurden, konnten nur Proben aus den bereits eröffneten Caeci entnommen und parasitologisch untersucht werden. Die Volumina der Darminhalte ließen sich nicht mehr ermitteln. Der Magen eines Tieres wurde entnommen und die Menge des Inhalts durch Wägung vor und nach Entleerung bestimmt. Von verschiedenen Darmabschnitten wurden histologische Präparate angefertigt.

3.4 Weitere Daten und Parameter

Neben Kotproben wurden an den untersuchten Kaninchen physiologische Daten erhoben und eine Kontrolle der Umgebungsbedingungen durchgeführt.

Von allen Tieren wurde das Körpergewicht bei der Eingangsuntersuchung bestimmt. Ferner wurde jedes Kaninchen zu Beginn einer Beprobung (Abb. 15) gewogen. Kot und Urin wurden in Meßbechern aufgefangen und die Menge bestimmt; der Kotbecher diente auch als Behälter für die weitere Probenaufbereitung. Der Futter- und Wasserverbrauch wurde während der Phase im Stoffwechselkäfig am Einzeltier gemessen. Die Umgebungsbedingungen in den Haltungsräumen wurden mittels Minimax-Thermometer und Hygrometer überwacht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Parameter zu Physiologie und Haltung

Allgemeine Parameter	Körpergewicht
	Futteraufnahme
	Wasserverbrauch
	Kotmenge, Kotbeschaffenheit (Durchfälle)
	Urinmenge
Umgebungsparameter	Kontrolle der Raumtemperatur mit Minimax-Thermometer
	hygrometrische Überwachung der Luftfeuchte

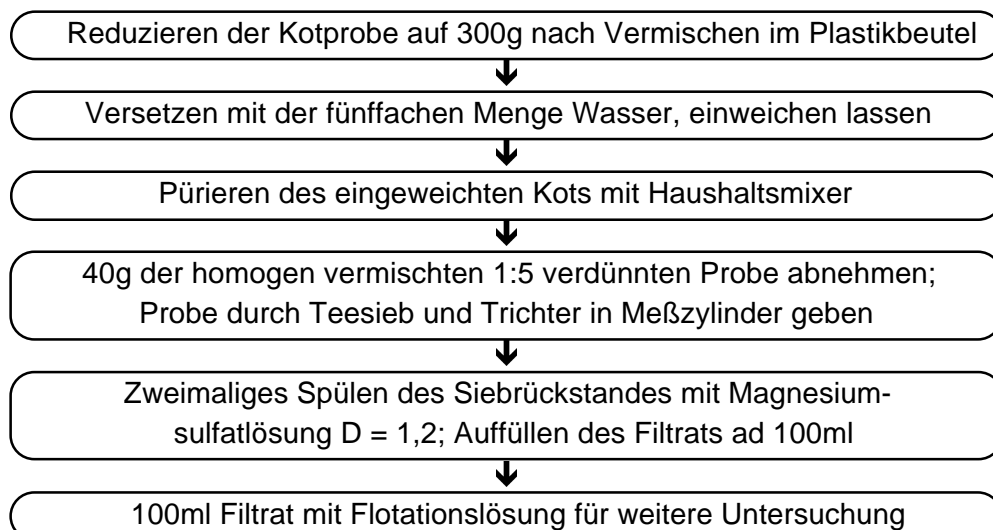
Abweichungen von der normalen Kotkonsistenz während der Einstellung im Stoffwechselkäfig wurden notiert. Die Haltungsräume der Bodentiere und die Stahlkäfige der Käfiggruppen wurden regelmäßig auf Spuren von Durchfallkot hin untersucht.

Die Raumtemperatur in den Bodenhaltungsräumen betrug aufgrund von Justageproblemen der Klimaanlage bis zum Ende der zweiten Hauptuntersuchung 24 °C. In der dritten, vierten und fünften Hauptuntersuchung lag die Raumtemperatur in den Bodenhaltungsräumen zwischen 18 und 20 °C. In Käfighaltungsräumen betrug die Raumtemperatur während des gesamten Untersuchungszeitraums 19 - 20 °C. Die Stoffwechselkäfige waren im selben Boden- bzw. Käfighaltungsraum aufgestellt, aus dem die untersuchten Kaninchen stammten.

3.5 Aufbereitung der Kotproben

Die Aufbereitung der Kotproben erfolgte nach einem Schema, das bei der INRA Tours erarbeitet und weiterentwickelt wurde (Tabelle 9). Gegenüber dem von LICOIS und COUDERT (1980 a) ursprünglich beschriebenen Verfahren wurden die Mengen der eingesetzten Flüssigkeiten verändert, was die Umrechnung zu Zählergebnissen vereinfacht (COUDERT u. Mitarb. 1995).

Tabelle 9: Aufbereitung der Kotproben



Kotproben über 300 g wurden in einen Plastikbeutel gegeben, durch Schütteln homogen vermischt und 300 g Kot entnommen. Diese wurden in ein großes Plastikgefäß gegeben und mit der fünffachen Menge Wasser versetzt. Kleinere Proben wurden direkt in der fünffachen Menge Leitungswasser eine Stunde lang eingeweicht.

Die eingeweichten Kotproben wurden mit einem Haushaltsmixer schonend zerkleinert und der Mixeraufsatz nach jedem Durchgang gereinigt. Unter Rühren wurden vom dünnflüssigen Kotpüree 40 g in einen Kunststoffbecher gegeben. Der Inhalt dieses Bechers wurde durch ein Teesieb in einen Meßzylinder filtriert. Der Siebrückstand wurde zwei weitere Male in den Kunststoffbecher gegeben, mit Magnesiumsulfatlösung ($D = 1,2$) gewaschen und nochmals im Teesieb filtriert. Das im Meßzylinder befindliche Filtrat wurde mit Magnesiumsulfatlösung ad 100 ml aufgefüllt und in den gereinigten Kunststoffbecher gegeben.

Sammelkotproben aus Voruntersuchung 1 (Tabelle 5) wurden in den Kunststoffsammeltonnen verarbeitet. Die aus der Bodenhaltung stammende, trockene Sammelprobe wurde im Verhältnis 1 : 7,5 mit Wasser versetzt, die aus der Käfighaltung stammende, feuchte Probe im Verhältnis 1 : 3. Nach Homogenisierung mit dem Mixer wurden je Sammelbehälter drei Proben à 40 g pürierten Kots für die weitere Untersuchung entnommen.

Magnesiumsulfatlösung ($D = 1,2$) wird durch Auflösen von 1 kg MgSO_4 pro analysi $[7 \text{ H}_2\text{O}]$ in 1,625 l aqua dest. hergestellt. Magnesiumsulfatlösung verändert die Form von Kokzidienoozysten weniger stark als die häufig verwendete Zinkchlorid-Kochsalzlösung, in welcher Oozysten nach kurzer Zeit beschädigt werden können (COUDERT u. Mitarb. 1995), und es ist problemlos zu entsorgen. 100 ml Filtrat mit Flotationslösung als Endprodukt der Probenaufbereitung haben durch den Anteil an Einweichwasser eine Dichte von etwa $D = 1,14$.

3.6 Qualitative Bestimmung von Kokzidien im Kot

Nach Filtration der Kotprobe mit Flotationslösung (Kap. 3.5) ruhte das Filtrat mindestens 30 Minuten, um eine Flotation von Oozysten zu ermöglichen. Meist erfolgte die weitere Auswertung am darauffolgenden Tag, spätestens nach 48 Stunden. Mit einer Pinzette wurde ein 18×18 mm großes Deckgläschen parallel an das Zentrum der Filtratoberfläche herangeführt, bis die Unterseite des Gläschens mit Filtrat benetzt war. Das Deckgläschen wurde auf einen Objektträger gelegt. Nach wenigen Minuten war der Flüssigkeitssaum um das Deckglas durch ausfallende Magnesiumsulfatkristalle so verfestigt, daß der Objektträger bewegt werden konnte.

Die Flüssigkeit unter dem Deckgläschen wurde bei 250facher Vergrößerung mit dem Mikroskop systematisch nach Kokzidienoozysten abgesucht. Die Proben wurden in negativ sowie schwach (+) bis stark positiv (+++) unterteilt; die grobe Quantifizierung legte die Vorverdünnung für die

nachfolgende Zählung in der McMaster-Kammer fest. Als schwach positiv (+) wurden Proben gewertet, bei denen unter dem Deckgläschen nur ein bis drei Oozysten nachzuweisen waren. Proben über drei bis etwa 30 Oozysten wurden mit (++), solche darüber mit (+++) gekennzeichnet. Bei der nachfolgenden Zählung mit der McMaster-Kammer sollte ein Befüllen der Kammer mit ungeeigneten Konzentrationen durch diese Schätzung vermieden werden.

Die Größe der Kokzidienoozysten wurde mit einem geeichten Objektmikrometer bei 400facher Vergrößerung ermittelt und die Spezies sporulierter Oozysten anhand typischer Merkmale identifiziert (ECKERT u. Mitarb. 1995). Senkrecht unter dem Deckglas flotierende Oozysten wurden durch vorsichtiges Aufsetzen des Objektivs auf das Deckglas in eine waagerechte Position gebracht. Wurden mehrere Spezies in einer Probe identifiziert, so wurde deren Verteilung in Prozent angegeben.

Die verwendeten Kunststoffbecher hatten einen Durchmesser von 7 cm. Die Oberfläche der Flüssigkeit im Becher betrug wegen der leicht konischen Form etwas unter 38,5 cm². Die 18 × 18 mm großen Deckgläschen benetzten rund ein Zwölftel der Flüssigkeitsoberfläche. Da in einem Becher das Filtrat von 6,6 g Kot enthalten war, bezieht sich die Oozystenzahl unter einem Deckgläschen auf etwa 0,56 g Kot. Die Nachweisgrenze dieser Methode liegt somit rechnerisch bei zwei Oozysten je Gramm Kot.

3.7 Oozystenzählung

Positive Filtratproben wurden in einer modifizierten Zählkammer nach McMaster ausgezählt (MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES AND FOOD 1986). Die verwendete Zählkammer war im 1 cm² großen Zählfeld in 20 Bahnen von 0,5 mm Breite unterteilt, welche bei 250facher Vergrößerung in gesamter Breite im Sichtfeld des Mikroskops dargestellt werden.

Die Nachweisgrenze der McMaster-Zählung liegt bei 50 Oozysten je Gramm Kot (LICOIS u. Mitarb. 1992 b). Proben mit negativem Ergebnis bei der qualitativen Untersuchung wurden nicht quantitativ untersucht.

Positive Proben wurden durch Einblasen von Luft mit einer Pasteurpipette in 100 ml Filtratlösung durchmischt, durchmisches Filtrat mit der Pipette entnommen und in ein Zählfeld der McMaster-Kammer gegeben. Das zweite Zählfeld wurde nach erneuter Durchmischung befüllt.

Stark positive (++ oder +++) Proben wurden zunächst im Verhältnis 1:10 oder 1:100 (0,5 ml Filtrat mit 4,5 bzw. 49,5 ml Magnesiumsulfatlösung) verdünnt und in die Zählkammer gegeben. Der Verdünnungsfaktor wurde so gewählt, daß zwischen 100 und 200 Oozysten pro Zählfeld, also fünf bis zehn Oozysten je Bahn, vorlagen, um eine gute Zählgenauigkeit sicherzustellen. Konzentrationen, bei denen über 25 bis 50 Oozysten je Bahn vorliegen, sind schwer zählbar und führen

im allgemeinen zu ungenauen Ergebnissen (COUDERT u. Mitarb. 1995). Es wurden stets alle Bahnen ausgezählt und die Zählergebnisse je Bahn notiert.

Nach jeder Zählung wurde die Zählkammer unter fließendem Wasser gereinigt, mit 96%igem Alkohol entfettet und luftgetrocknet.

3.8 Qualitative und quantitative Bestimmung von *E. coli* im Kot

Die rektal entnommenen Kotproben wurden innerhalb von 20 Minuten nach der Gewinnung in sterile Stomacherbeutel gegeben, gewogen, mit der neunfachen Menge PBS-Lösung versetzt und fünf Minuten im Stomacher homogenisiert. 1 ml der Stammlösung entsprach 0,1 g Kot. Die Stammlösung wurde zur Entfernung unlöslicher Kotbestandteile durch ein abgeflammtes Metallsieb in ein steriles Reagenzglas filtriert.

Die serologische Bestimmung erfolgte mit *Réactifs Coagglutinés* der Fa. BioVac, Frankreich. Hierzu wurden Blutagarplatten mit Stammlösung beimpft und 24 Stunden bei 37 °C bebrütet. Coliverdächtige Kolonien wurden auf Kochblutagar überimpft und weitere 24 Stunden bei 37 °C bebrütet. Kolonien aus der zweiten Bebrütung wurden stichprobenweise biochemisch mit einem API-System identifiziert. Für die Objektträgerschnellagglutination wurden 30 µl des testenden Antiserums auf einen Objektträger gegeben, eine einzelne Kolonie von der Agarplatte entnommen, angerieben und homogen mit dem Agglutinat vermischt. Die Ablesung erfolgte sofort.

Die Keimzählung erfolgte mit der Tropfplattenmethode nach MILES (1938). Mit PBS-Lösung wurde eine Verdünnungsreihe zur Basis 3 von 3^{-1} bis 3^{-12} hergestellt. Von jeder Verdünnungsstufe wurden drei Tropfen à 33 µl auf Violet Red Bile (VRB) Agarplatten aufgetropft. Die VRB-Platten wurden 24 Stunden bei 37 °C bebrütet; ausgezählt wurde die Verdünnungsstufe mit 50 bis 100 Kolonien.

3.9 Statistik

Die Daten aller 508 durchgeführten parasitologischen Kotuntersuchungen wurden fortlaufend tabellarisch erfaßt. Jeder Datensatz enthielt die Tiernummer, das Alter und Gewicht des Tiers zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Aufschlüsselung der Haltungsform nach Stall oder Etage bei Käfigtieren, den Futter- und Wasserverbrauch sowie den Kot- und Harnabsatz.

Die Ergebnisse der Deckglasflotation wurden mit positiv bzw. negativ festgehalten, nachgewiesene Kokzidienspezies wurden entsprechend ihrer prozentualen Verteilung protokolliert. Zählungen mit der McMaster-Kammer wurden nach folgender Formel in Oozysten pro Gramm umgerechnet: $(\text{Summe Oozysten in beiden Zählfeldern}) \div 2 \times 100 \times (\text{Reziprokwert der Verdünnung}) = \text{OpG}$

Die über vier Tage produzierte Gesamtmenge Oozysten wurde für die Kaninchen aus den Hauptuntersuchungen aus dem Produkt von Kotmenge und OpG ermittelt. Proben aus der Eingangsuntersuchung waren unter anderen Bedingungen ermittelt worden, die ihnen zugrundeliegende Kotmenge war nicht bekannt. Die Oozystengesamtmenge je Tier konnte deshalb nur für Betrachtungen und Vergleiche innerhalb der Hauptuntersuchungsgruppen (H1 - H5) herangezogen werden.

Proben, die bei der Deckglasflotation (qualitative Untersuchung) eine bis zwei Oozysten je Deckgläschen aufwiesen und nicht mit der McMaster-Kammer ausgezählt wurden, erhielten den Wert von 2 OpG, der der unteren Nachweisgrenze der Deckglasflotation entspricht, zugeordnet.

Die Rohdaten von 329 Datensätzen aus fünf Hauptuntersuchungen und 55 Datensätzen aus den zugehörigen Eingangsuntersuchungen sind im Anhang abgedruckt (Tabellen 20 - 29 im Anhang).

Mit dem MANN-WHITNEY-U-Test, einem nichtparametrischen Test für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, wurden die Ergebnisse der Oozystenzählungen und der *E.-coli*-Keimzahlbestimmungen bei Boden- und Käfighaltungstieren statistisch verglichen.

Ergebnisse qualitativer Untersuchungen wurden, nach räumlich und zeitlich unabhängigen Gruppen, mit dem *t*-Test für den Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben miteinander verglichen. Der Anteil positiver Proben bei Gruppen aus Boden- und Käfighaltung in jeder Hauptuntersuchung (H1 - H5) wurde hierzu als Quotient ausgedrückt und diese Werte ($n = 10$), nach Haltungsform gruppiert, miteinander verglichen. Der *t*-Test kam auch für den Vergleich von Oozystenzählungen zur Anwendung, deren Ergebnisse zu diesem Zweck mit Lokalisationsmaßen (Median und geometrischer Mittelwert) innerhalb einzelner Boden- und Käfighaltungsgruppen zusammengefaßt wurden.

Mit dem Chi-Quadrat-Test, einem Test unabhängiger standardisierter, normalverteilter Zufallsvariablen zur Prüfung von Hypothesen und Verteilungen, wurden positive und negative Ergebnisse aus allen Proben sowie jenen aus erster und zweiter Beprobung, bezogen auf Einzeltiere, untersucht. Mit diesem Test wurden auch sämtliche Werte der nach Hauptuntersuchungen (H1 - H5) gruppierten Kaninchen aus Käfig- und Bodenhaltung auf Abhängigkeiten innerhalb der Gruppen geprüft. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden ferner qualitative Ergebnisse zeitgleich beprobter Boden- und Käfigtiere in allen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) paarweise miteinander verglichen, um die Befallshäufigkeit räumlich getrennter Kaninchen auf Unabhängigkeit zu prüfen.

Die Körpergewichtsentwicklung in beiden Haltungsgruppen wurde mit der KOLMOGOROV-SMIRNOV-D-Statistik und dem LILLIEFORS-Test auf Abweichung der Daten von der Normalverteilung geprüft. Hier wurde ferner der *t*-Test zum Vergleich von Mittelwerten zweier unabhängiger Stichproben auf beide Meßreihen angewendet. Auch die Messungen der Futteraufnahme während der

96stündigen Aufstallung im Stoffwechselkäfig bei den Hauptuntersuchungen wurden für Tiere aus Boden- und Käfighaltung mit dem t -Test miteinander verglichen.

Ergebnisse aus Kokzidienuntersuchungen und Körpergewichtsmessungen innerhalb einer Halteform, aber in verschiedenen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) wurden mit dem KRUSKAL-WALLIS-Test überprüft. Der KRUSKAL-WALLIS-Test ist ein parameterfreier Test zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben. Auch mögliche Einflüsse unterschiedlicher Zeitpunkte der Probennahmen innerhalb der ersten und zweiten Einzeltierbeprobung (Abb. 15) sowie Unterschiede zwischen erster und zweiter Beprobung bezüglich der Oozysten Zahlen wurden mit diesem Test untersucht. Zählergebnisse aus erster und zweiter Einzeltierbeprobung wurden darüber hinaus mit dem MANN-WHITNEY-U-Test bei Boden- und Käfighaltungstieren miteinander verglichen.

Die Mittelwerte der täglichen Gewichtsentwicklung in den einzelnen Boden- und Käfighaltungsgruppen (H1 - H5) wurden den Rangzahlen (mean ranks) aus dem KRUSKAL-WALLIS-Test der Oozysten Zählungen in diesen Gruppen graphisch gegenübergestellt. Da die Rohdaten der Oozysten Zählungen auf mittlere Ränge reduziert wurden, ist eine statistische Auswertung des Zusammenhangs mit einem Korrelationskoeffizienten nicht sinnvoll.

Ergebnisse der Zählungen von *E. coli* und Kokzidienoozysten wurden mit dem SPEARMAN-Rangkorrelationskoeffizienten auf Zusammenhänge untersucht.

In den Eingangs- und Hauptuntersuchungen vertretene Kaninchen wurden so gruppiert, daß die bei ihnen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten identifizierten Kokzidienspezies in Verlaufsdiagrammen dargestellt werden konnten. Der Anteil positiver Proben und deren Verlauf von den Eingangsuntersuchungen (E1 - E5) über die erste und zweite Einzeltierbeprobung in allen Hauptuntersuchungen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, ebenso die unterschiedliche Befallshäufigkeit in Boden- und Käfighaltung bei den einzelnen Beprobungen.

In Tabelle 10 sind die zur Auswertung herangezogenen statistischen Tests aufgeführt.

Tabelle 10: Zur Auswertung verwendete statistische Verfahren

Untersuchter Parameter	Gruppierung der Daten	Statistisches Verfahren
Kokzidiennachweis qualitativ	Bodentiere (gesamt) gegen Käfig (gesamt)	Chi-Quadrat-Test
	Bodengruppen 1-5 gegen Käfiggruppen 1-5	t-Test für unabhängige Variablen
	Test auf Unabhängigkeit 1. - 2. Beprobung	Chi-Quadrat-Test
	Verteilung in allen Boden- und Käfiggruppen	Chi-Quadrat-Test
	Unabhängigkeit der Boden- v. Käfiggruppen	Chi-Quadrat-Test
	Verlauf Eingangs- zu 1. u. 2. Einzeltierprobe	Chi-Quadrat-Test
	1. u. 2. Einzeltierprobe Boden gegen Käfig	Chi-Quadrat-Test
Oozystenzählung	Bodentiere (gesamt) gegen Käfig (gesamt)	Mann-Whitney-U Test
	geometr. Mittel Boden- gegen Käfiggruppen	t-Test für unabhängige Variablen
	Bodengruppen 1-2-3-4-5 untereinander	Kruskal-Wallis 1-Way Anova
	Käfiggruppen 1-2-3-4-5 untereinander	Kruskal-Wallis 1-Way Anova
	Untersuchungszeitpunkt in 1. u. 2. Beprob.	Kruskal-Wallis 1-Way Anova
	1. gegen 2. Einzeltierbeprobung	Kruskal-Wallis 1-Way Anova
	1. gegen 2. Einzeltierbeprobung	Mann-Whitney-U Test
	Klinische Durchfälle bei Bodentieren	Mann-Whitney-U Test
Körpergewichtsentwicklung	Abweichung von Normalverteilung	Lilliefors-Test
	Bodentiere (gesamt) gegen Käfig (gesamt)	t-Test für unabhängige Variablen
	Bodengruppen 1-5 untereinander	Kruskal-Wallis 1-Way Anova
	Käfiggruppen 1-5 untereinander	Kruskal-Wallis 1-Way Anova
Futteraufnahme (96h)	Bodentiere (gesamt) gegen Käfig (gesamt)	t-Test für unabhängige Variablen
Zählung <i>E. coli</i>	Bodentiere gegen Käfigtiere	Mann-Whitney-U Test
	Keimzahlen gegen Kokzidienoozysten	Spearman Rangkorrelation
	Klinische Durchfälle	Mann-Whitney-U Test

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Untersuchungen auf Kokzidien

4.1.1 Ergebnisse der Voruntersuchungen

Die aus der Bodenhaltung stammende Sammelprobe in Voruntersuchung 1 enthielt in einem von drei Probenbechern zwei unsporulierte Oozysten in der Deckglasflotation. Diese entsprachen von ihrer Größe her Oozysten von *E. perforans*. Die Zählung in der McMaster-Kammer erbrachte keine Oozysten in beiden Zählfeldern.

In der Sammelprobe aus der Käfighaltung waren mit der Deckglasflotation in keinem der drei Probenbecher Kokzidienoozysten nachzuweisen. Bei der geringen Zahl an Proben in der ersten Voruntersuchung wurde hier dennoch eine McMaster-Zählung durchgeführt und bei einer Probe eine einzelne Oozyste festgestellt.

In der zweiten Voruntersuchung waren von 97 Proben 45 (46,4 %) in der Deckglasflotation positiv, davon 22 (22,7 %) bei Bodenhaltungs- und 23 (23,7 %) bei Käfigtieren. Dabei wurden fol-

gende Kokzidienspezies identifiziert: *E. flavescens*, *E. intestinalis*, *E. magna*, *E. media*, und *E. perforans* (in Tabellen teilweise mit *E. flav.*, *E. int.*, *E. mag.*, *E. med.* und *E. perf.* abgekürzt). Bei 31 Proben lag eine Monoinfektion vor, bei neun Proben wurden zwei und in fünf Fällen drei Spezies identifiziert. Das Vorkommen verschiedener Spezies in positiven Proben ist in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11: Speziesverteilung in Voruntersuchung 2, Angaben in Prozent positiver Proben (n = 45), absolute Zahlen in Klammern

	Total	<i>E. flavescens</i>	<i>E. intestinalis</i>	<i>E. magna</i>	<i>E. media</i>	<i>E. perforans</i>
Monoinfektionen	68,9 (31)	6,67 (3)	2,22 (1)		4,44 (2)	55,56 (25)
2 Spezies	20 (9)					
<i>E. flavescens</i> + <i>E. mag.</i>		2,22 (1)		←		
<i>E. flavescens</i> + <i>E. med.</i>		2,22 (1)			←	
<i>E. flavescens</i> + <i>E. perf.</i>		4,44 (2)				←
<i>E. intestinalis</i> + <i>E. perf.</i>			4,44 (2)			←
<i>E. media</i> + <i>E. perf.</i>					6,67 (3)	←
3 Spezies	11,1 (5)					
<i>E. flav.</i> + <i>E. med.</i> + <i>E. perf.</i>		11,11 (5)			←	←

In 13 ausgezählten 24-Stunden-Kotproben aus der Bodenhaltung wurden zwischen 5×10^3 und 5×10^5 Oozysten festgestellt, in 16 Proben aus der Käfighaltung zwischen 8×10^3 und 4×10^6 Oozysten. Im MANN-WHITNEY-Test ergab die Analyse der Oozystenzahlen aus der zweiten Voruntersuchung auf Befallsunterschiede in Boden- und Käfighaltung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Haltungsformen ($n_1 = 49$ in Boden-, $n_2 = 48$ in Käfighaltung; $p > 0,05$).

4.1.2 Ergebnisse der Statusuntersuchungen (Züchter)

Die Proben der Statusuntersuchungen (E0) wurden qualitativ auf Kokzidien untersucht. Alle acht aus der Aufzucht (abgesetzte Jungkaninchen) des Züchters stammenden Kotproben waren positiv. Es wurden Oozysten von *Eimeria magna*, *E. media* und *E. perforans* identifiziert. In fünf Fällen lagen Mischinfektionen mit zwei, in drei Fällen mit drei Spezies vor.

Fünf von sechs Statusproben aus Zuchtkäfigen von Häsinnen mit ihren Jungen waren in der Deckglasflotation negativ, eine positiv. In dieser wurden einige Oozysten von *E. media* nachgewiesen.

4.1.3 Ergebnisse der Eingangsuntersuchungen

Alle 41 Proben der Eingangsuntersuchung waren bei der qualitativen Untersuchung kokzidienpositiv. Dabei wurden folgende Kokzidienspezies nachgewiesen: *E. flavescens*, *E. magna*, *E. media* und *E. perforans*. In zwei Proben wurden ausschließlich Oozysten von *E. media* festgestellt, bei acht Proben lag eine Mischinfektion mit zwei, bei 27 Proben mit drei und bei vier Proben mit vier

Kokzidienspezies vor (Tabelle 12). Die Mediane der Oozystenzählungen in den Eingangsuntersuchungen E1 bis E5 aus jeweils sechs bis zehn Proben lagen bei $1,0 \times 10^4$, $1,4 \times 10^4$, $7,1 \times 10^4$, $2,5 \times 10^4$ und $2,8 \times 10^4$ Oozysten pro Gramm.

Tabelle 12: Speziesverteilung in Eingangsuntersuchungen, Angaben in Prozent positiver Proben (n = 41), absolute Zahlen in Klammern

	Total	<i>E. flavescens</i>	<i>E. magna</i>	<i>E. media</i>	<i>E. perforans</i>
Monoinfektionen	4,88 (2)			4,88 (2)	
2 Spezies	19,51 (8)				
<i>E. magna</i> + <i>E. media</i>			4,88 (2)	←	
<i>E. media</i> + <i>E. perforans</i>				14,63 (6)	←
3 Spezies	65,85 (27)				
<i>E. flavescens</i> + <i>E. media</i> + <i>E. perf.</i>		26,83 (11)		←	←
<i>E. magna</i> + <i>E. media</i> + <i>E. perforans</i>			39,02 (16)	←	←
4 Spezies	9,76 (4)				
<i>E. flav.</i> + <i>E. mag.</i> + <i>E. med.</i> + <i>E. perf.</i>		9,76 (4)	←	←	←

4.1.4 Ergebnisse der Hauptuntersuchungen

Von 329 Kotproben in den Hauptuntersuchungen wurden mit der Deckglasflotation in 230 Proben Kokzidienoozysten nachgewiesen. Bei den Bodenhaltungsgruppen waren 140 von 149 untersuchten Proben positiv (93,96 %), bei den Käfigtieren 90 von 180 Proben (50,00 %). Tabelle 13 schlüsselt positive Ergebnisse nach den einzelnen Hauptuntersuchungen H1 bis H5 auf.

Tabelle 13: Kokzidienpositive Proben in den Hauptuntersuchungen (Anzahl positiv/ gesamt)

Positive Proben bei Deckglasflotation	H1 n = 66	H2 n = 66	H3 n = 66	H4 n = 66	H5 n = 65	Summe H1 - H5	in Prozent an Gesamtproben
Bodenhaltung	26/ 30	30/ 30	26/ 30	30/ 30	28/ 29	140/ 149	93,96 %
Käfighaltung	22/ 36	21/ 36	25/ 36	17/ 36	5/ 36	90/ 180	50,00 %
Summe Boden+Käfig	48	51	51	47	33	230/ 329	69,91 %

Die Unterschiede zwischen den Proben aus Boden- und Käfighaltung waren im Chi-Quadrat-Test hochsignifikant ($\chi^2 = 13,16$; $p < 0,001$). Auch ein Vergleich des nach Gruppen (H1 - H5) zusammengefaßten Anteils positiver Proben ergab im *t*-Test ($p = 0,025$) signifikante Unterschiede zwischen beiden Haltungsformen. Ein Vergleich der in Gruppen (n = 10) zusammengefaßten Werte aus Boden- bzw. Käfighaltung erfolgte, da die in der ersten und zweiten Beprobung ermittelten Daten aufgrund des Chi-Quadrat-Tests nicht voneinander unabhängig verteilt waren ($\chi^2 = 5,94$; $p = 0,015$). Allerdings gab es bei diesem über untersuchte Tiere (n = 165) durchgeführten Test erhebliche Unterschiede zwischen den in erster und zweiter Beprobung nachgewiesenen Spezies: bei *Eimeria flavescens* war ein starker Zusammenhang zwischen erster und zweiter Beprobung festzustellen ($\chi^2 = 32,81$; $p < 0,001$), bei *E. intestinalis* war dieser Zusammenhang etwas schwä-

cher ausgeprägt ($\chi^2 = 9,12$; $p = 0,0025$). Keine Abhängigkeit zwischen erster und zweiter Beprobung lag bei den *E. magna* ($\chi^2 = 2,04$; $p = 0,15$), *E. media* ($\chi^2 = 1,59$; $p = 0,21$) oder *E. perforans* ($\chi^2 = 0,23$; $p = 0,63$) enthaltenden Proben vor. Bezogen auf alle Proben ($n = 329$) weist der Chi-Quadrat-Test auf Abhängigkeiten innerhalb der zehn verglichenen Boden- bzw. Käfighaltungsgruppen hin ($\chi^2 = 109,76$; $p < 0,001$). Der Anteil positiver Ergebnisse zeitgleich beprobter Boden- und Käfighaltungsgruppen war im paarweisen Vergleich bei vier Hauptuntersuchungen statistisch unabhängig (H1: $\chi^2 = 5,39$; $p = 0,020$; H2: $\chi^2 = 16,18$; $p < 0,01$; H4: $\chi^2 = 22,23$; $p < 0,01$; H5: $\chi^2 = 43,91$; $p < 0,01$). Nur bei der dritten Hauptuntersuchung (H3) bestand ein Zusammenhang der qualitativen Ergebnisse von Boden- und Käfigtieren ($\chi^2 = 2,76$; $p = 0,096$).

In den Kotproben aus der Käfighaltung wurden folgende Kokzidienspezies identifiziert: *E. flavescens*, *E. magna*, *E. media* und *E. perforans*. Bei Proben von Bodenhaltungstieren wurde über diese vier Spezies hinaus auch *E. intestinalis* nachgewiesen, und zwar, mit Ausnahme der dritten (H3) in sämtlichen Hauptuntersuchungen (H1, H2, H4, H5). Bei 84 der 230 positiven Proben lag eine Monoinfektion vor. In 74 Fällen lag eine Mischinfektion mit zwei, in 57 Fällen mit drei und bei 15 Proben mit vier verschiedenen Spezies vor (Tabelle 14).

Tabelle 14: Speziesverteilung in den Hauptuntersuchungen (H1 - H5); Angaben in Prozent positiver Proben ($n = 230$, absolute Zahlen in Klammern)

	Total	<i>E. flavescens</i>	<i>E. intestinalis</i>	<i>E. magna</i>	<i>E. media</i>	<i>E. perforans</i>
Monoinfektionen	36,52 (84)	11,74 (27)		6,96 (16)	4,78 (11)	13,04 (30)
2 Spezies	32,17 (74)					
<i>E. flavescens</i> + <i>E. intestinalis</i>		3,48 (8)	←			
<i>E. flavescens</i> + <i>E. magna</i>		2,17 (5)		←		
<i>E. flavescens</i> + <i>E. media</i>		2,17 (5)			←	
<i>E. flavescens</i> + <i>E. perforans</i>		14,35 (33)				←
<i>E. magna</i> + <i>E. media</i>				2,17 (5)	←	
<i>E. magna</i> + <i>E. perforans</i>				0,87 (2)		←
<i>E. media</i> + <i>E. perforans</i>					6,96 (16)	←
3 Spezies	24,78 (57)					
<i>E. flavescens</i> + <i>E. int.</i> + <i>E. magna</i>		0,87 (2)	←	←		
<i>E. flavescens</i> + <i>E. int.</i> + <i>E. perf.</i>		1,74 (4)	←			←
<i>E. flavescens</i> + <i>E. mag.</i> + <i>E. med.</i>		0,87 (2)		←	←	
<i>E. flavescens</i> + <i>E. mag.</i> + <i>E. perf.</i>		3,91 (9)		←		←
<i>E. flavescens</i> + <i>E. media</i> + <i>E. perf.</i>		10,87 (25)			←	←
<i>E. intestinalis</i> + <i>E. media</i> + <i>E. perf.</i>			0,43 (1)		←	←
<i>E. magna</i> + <i>E. media</i> + <i>E. perf.</i>				6,09 (14)	←	←
4 Spezies	6,52 (15)					
<i>E. flav.</i> + <i>E. int.</i> + <i>E. mag.</i> + <i>E. perf.</i>		2,17 (5)	←	←		←
<i>E. flav.</i> + <i>E. int.</i> + <i>E. med.</i> + <i>E. perf.</i>		3,48 (8)	←		←	←
<i>E. flav.</i> + <i>E. mag.</i> + <i>E. med.</i> + <i>E. perf.</i>		0,87 (2)		←	←	←

Die Oozystenzahlen in ausgezählten Proben betrugen zwischen 50 und $5,8 \times 10^6$ OpG in der Boden- sowie zwischen 50 und $4,1 \times 10^5$ OpG in der Käfighaltung. Anhand der in den Hauptuntersuchungen erhobenen Kotausscheidung wurden die Gesamtsoozystenzahlen je Tier errechnet, der für Oozystenzählungen beim Kaninchen empfohlenen Meßgröße (COUDERT u. Mitarb. 1995). Bezogen auf die Vier-Tages-Kotmenge lagen die Gesamtzahlen zwischen $2,7 \times 10^2$ und $1,8 \times 10^9$ Oozysten bei den Bodenhaltungs- bzw. zwischen $2,8 \times 10^2$ und $1,6 \times 10^8$ Oozysten bei den Käfighaltungstieren. Die in Boden- und Käfighaltung während aller Hauptuntersuchungen (H1 - H5) festgestellten Gesamtsoozystenzahlen sind in Abbildung 16 dargestellt.

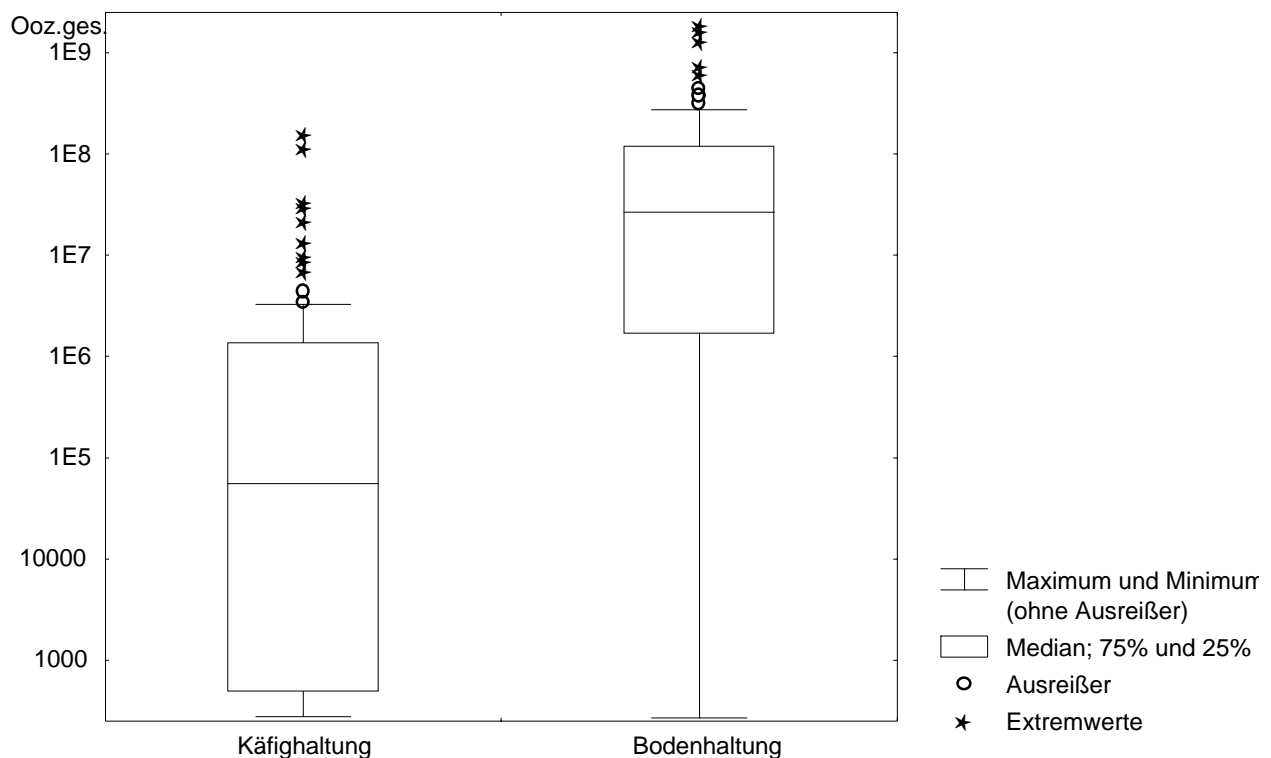


Abb. 16: Oozystengesamtausscheidung in allen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) bei Boden- und Käfighaltungstieren; Median und Quartile sowie Ausreißer und Extremwerte bei positiven Proben, Ausreißer $> \frac{3}{4}$ Quartil + $1,5 * (\frac{3}{4} \text{ Quartil} - \frac{1}{4} \text{ Quartil})$; Extremwerte $> \frac{3}{4} \text{ Quartil} + 3 * (\frac{3}{4} \text{ Quartil} - \frac{1}{4} \text{ Quartil})$; Bodenhaltung: $n = 140$; Käfighaltung: $n = 90$

Die Unterschiede in den Oozystenzahlen von 124 positiven Proben aus der Bodenhaltung gegenüber 79 positiven Proben aus der Käfighaltung waren im MANN-WHITNEY-U-Test hochsignifikant bezüglich der OpG wie auch bei den Gesamtsoozystenzahlen (bei beiden Größen $p < 0,001$). Abbildung 17 zeigt grafisch die Zählergebnisse in beiden Gruppen anhand der statistischen Rangzahl.

Mit dem geometrischen Mittelwert und dem Median der Oozystenzählungen in jeder Gruppe wurde deren Befallsstärke ausgedrückt; geometrisches Mittel und Median korrelierten dabei eng ($r = 0,97$, $p = 0,05$). Die Unterschiede zwischen Boden- und Käfighaltungstieren waren auch bezüglich dieser Lokalisationsmaße signifikant: im t -Test bei der Haltungsform gegenüber dem Me-

dian ($p = 0,040$) oder dem geometrischen Mittel ($p = 0,041$) wie auch im MANN-WHITNEY-U-Test gegenüber dem Median und geometrischem Mittel (in beiden Fällen $p < 0,01$).

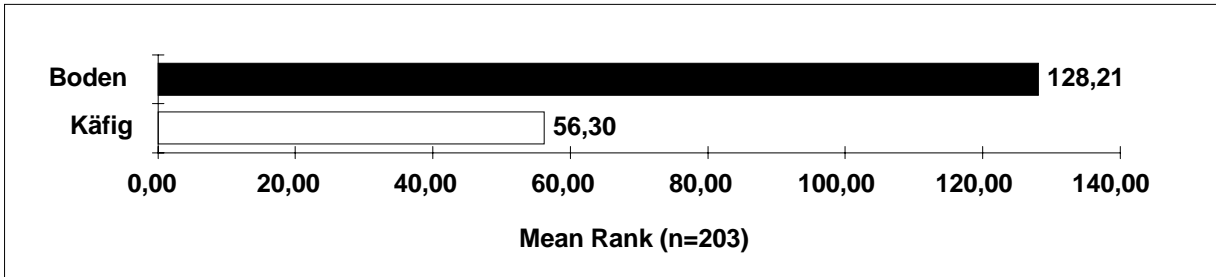


Abb. 17: Mittlere Rangzahlen aus MANN-WHITNEY-U-Test über Gesamt-oozystenzahlen bei Käfig- und Bodenhaltungstieren ($p < 0,001$)

Zwischen den Bodenhaltungsgruppen in den Hauptuntersuchungen H1 - H5 schwankte der Befall stark, die Unterschiede waren im KRUSKAL-WALLIS-Test signifikant ($p < 0,001$). Auch zwischen den Käfighaltungsgruppen in den Hauptuntersuchungen H1-H5 gab es statistisch signifikante ($p < 0,01$) Befallsunterschiede. Abbildung 18 stellt die Befallsstärken bei allen Hauptuntersuchungsgruppen dar.

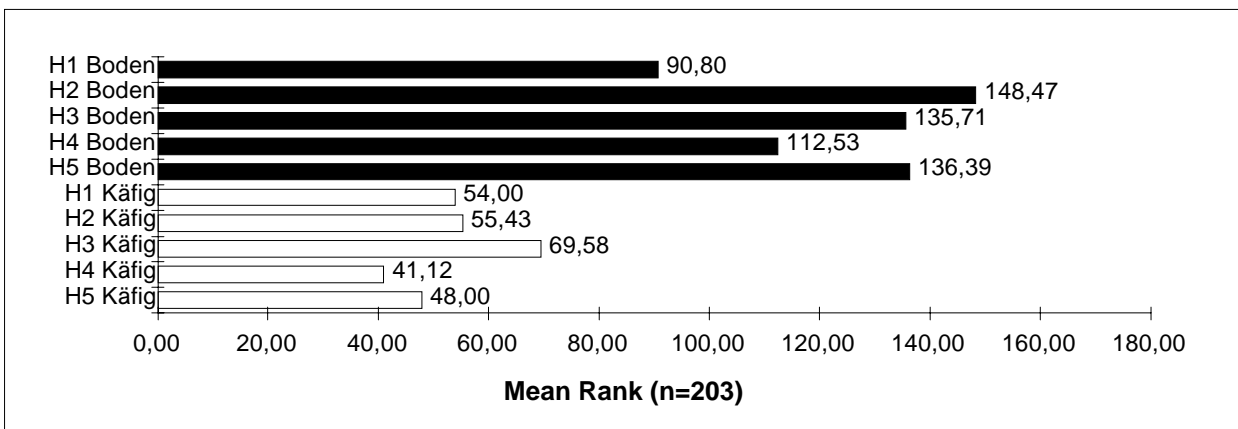


Abb. 18: Mittlere Rangzahlen nach KRUSKAL-WALLIS über Gesamt-oozystenzahlen in allen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) bei Boden- und Käfighaltungstieren

Die Werte der für die 96stündigen Untersuchungsintervalle ermittelten Gesamtzahl an Oozysten in positiven Proben wurden entsprechend ihrer Dezimalpotenzen in Klassen gruppiert (Tabelle 15). Die Klasse mit $10^2 - 9,9 \times 10^3$ Oozysten ($n = 59$) ergibt sich aus der für schwach positive, nicht mit der McMaster-Kammer ausgezählte Proben erfolgten Festsetzung auf 2 OpG. Werte in Klassen mit 10^4 und mehr Oozysten ($n = 171$) geben Ergebnisse aus der McMaster-Zählung wieder.

In 41 Fällen lag die Ausscheidung im 96-Stunden-Zeitraum bei über 10^8 Oozysten, davon 39 mal in Bodenhaltung und zweimal in Käfighaltung. Drei Proben mit über 10^9 Oozysten stammten ausschließlich aus der Bodenhaltung. Da Mischinfektionen vorlagen, addiert sich das in Tabelle 15

aufgeschlüsselte Vorkommen identifizierter Kokzidienspezies auf Werte oberhalb der Gesamtstärke der jeweiligen Klasse. Die bei einer Zählung überwiegend aufgetretene Spezies ergibt sich aus den Angaben in Klammern. Da 40 % als Schwelle für die Dominanz einer Art festgelegt wurde und in einigen Proben zwei Spezies je zur Hälfte auftraten, übersteigt die Summe dieser Werte die der Klassen mit mehr als 10^4 und 10^5 Oozysten. In einer Probe aus Bodenhaltung mit $1,7 \times 10^9$ Oozysten wurde zu 20 % *E. flavescens*, zu 30 % *E. intestinalis*, zu 40 % *E. magna* und zu 10 % *E. perforans* identifiziert.

Während es in den Klassen bis $9,9 \times 10^5$ Oozysten in beiden Haltungsformen zu einem Rückgang von der ersten zur zweiten Beprobung kam, war in der Bodenhaltung bei den Klassen über 10^6 Oozysten ein Trend zu Werten aus der zweiten Einzeltierbeprobung festzustellen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Gesamtoozystenausscheidung in Boden- und Käfighaltung während der Hauptuntersuchungen, nach Klassen gruppiert. Angaben bezogen auf alle Proben (n = 329). Verteilung auf Proben aus erster und zweiter Beprobung. Auftreten von Kokzidienspezies in positiven Proben, in Klammern Zahl der Fälle, in denen eine Spezies zu mehr als 40 % in der Probe auftrat. B1 = erste, B2 = zweite Beprobung; *E. flav.* = *E. flavescens*; *E. int.* = *E. intestinalis*; *E. perf.* = *E. perforans*.

Proben mit...	Bodenhaltung								Käfighaltung							
bis Oozysten	n	B1	B2	<i>E. flav.</i>	<i>E. int.</i>	<i>E. mag.</i>	<i>E. med.</i>	<i>E. perf.</i>	n	B1	B2	<i>E. flav.</i>	<i>E. mag.</i>	<i>E. med.</i>	<i>E. perf.</i>	
negativ	9	9	0	—	—	—	—	—	90	31	59	—	—	—	—	
10 ² - 9,9 × 10 ³	16	13	3	3	0	5 (2)	8 (4)	12 (7)	43	34	9	1 (1)	14 (11)	13 (9)	30 (24)	
10 ⁴ - 9,9 × 10 ⁴	1	1	0	1 (1)	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3 (2)	2 (2)	
10 ⁵ - 9,9 × 10 ⁵	12	8	4	10 (7)	3 (1)	0	2 (2)	7 (3)	18	10	8	8 (5)	3 (2)	10 (5)	10 (6)	
10 ⁶ - 9,9 × 10 ⁶	31	14	17	27 (15)	3 (1)	2 (1)	15 (3)	22 (8)	19	10	9	10 (7)	8 (7)	8 (2)	10 (4)	
10 ⁷ - 9,9 × 10 ⁷	38	19	19	34 (20)	2 (1)	14 (2)	18 (5)	27 (6)	5	0	5	3 (1)	3 (2)	2	3 (2)	
10 ⁸ - 9,9 × 10 ⁸	39	11	28	34 (24)	11 (4)	17 (6)	9 (2)	21 (1)	2	2	0	1	0	1	2 (2)	
10 ⁹ - 9,9 × 10 ⁹	3	0	3	3	3 (2)	2 (Text)	0	3	0	0	0	—	—	—	—	

Die Oozystengesamtzahlen der innerhalb der ersten und zweiten Beprobung als erste, zweite und dritte Gruppe in Stoffwechselkäfige eingesetzten Tiere (Abb. 15) ergaben im KRUSKAL-WALLIS-Test weder bei Boden- noch bei Käfighaltung signifikante Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts der Probennahmen (p jeweils $> 0,05$). Dagegen unterschieden sich die Oozystenzahlen von erster gegenüber zweiter Beprobung bei Boden- und Käfighaltungstieren im KRUSKAL-WALLIS-Test ($p < 0,01$) und im MANN-WHITNEY-U-Test ($p < 0,01$ bei Boden-; $p = 0,012$ bei Käfighaltung).

4.1.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse von Eingangs- und Hauptuntersuchungen

Bei der qualitativen Untersuchung waren alle Eingangsproben (E1 - E5) kokzidienpositiv. Bei den bis zu den Eingangsuntersuchungen zurückzufolgenden Tieren aus Käfig- und Bodenhaltung in allen Hauptuntersuchungen (H1 - H5; $n = 94$) sank dieser Anteil auf 76,6 % bei der ersten und auf 64,5 % bei der zweiten Einzeltierbeprobung.

Bei den Bodenhaltungstieren betrug der Anteil positiver Proben 93,6 % in der ersten Einzeltierbeprobung und stieg auf 100 % bei der zweiten Einzeltierbeprobung. Im Chi-Quadrat-Test waren diese Veränderungen statistisch nicht signifikant ($\chi^2 = 3,10$; $p = 0,078$). Bei den Käfigtieren war ein signifikanter Abfall über 59,6 % positive Proben bei der ersten ($\chi^2 = 23,81$; $p < 0,001$) auf 29,8 % bei der zweiten ($\chi^2 = 8,44$; $p < 0,01$) Einzeltierbeprobung festzustellen (Abb. 19).

Die Unterschiede zwischen den Tieren aus Boden- und Käfighaltung in der ersten ($\chi^2 = 15,19$; $p < 0,001$) und der zweiten Einzeltierbeprobung ($\chi^2 = 50,06$; $p < 0,001$) waren im Chi-Quadrat-Test bezüglich der qualitativen Ergebnisse statistisch hochsignifikant.

41,5 % aller vom Züchter gelieferten Proben enthielten Oozysten von *E. flavescens*. In den Eingangsproben der Bodenhaltungstiere war diese Spezies in 27,7 %, bei Käfigtieren in 55,3 % der Proben nachzuweisen. Dieser Anteil stieg bei den Bodengruppen in den folgenden Untersuchungen über 72,3 % auf 100 % an, während *E. flavescens* bei Proben aus Käfighaltung über 17,0 % auf 14,9 % bei der zweiten Einzeltierbeprobung abfiel (Abb. 19).

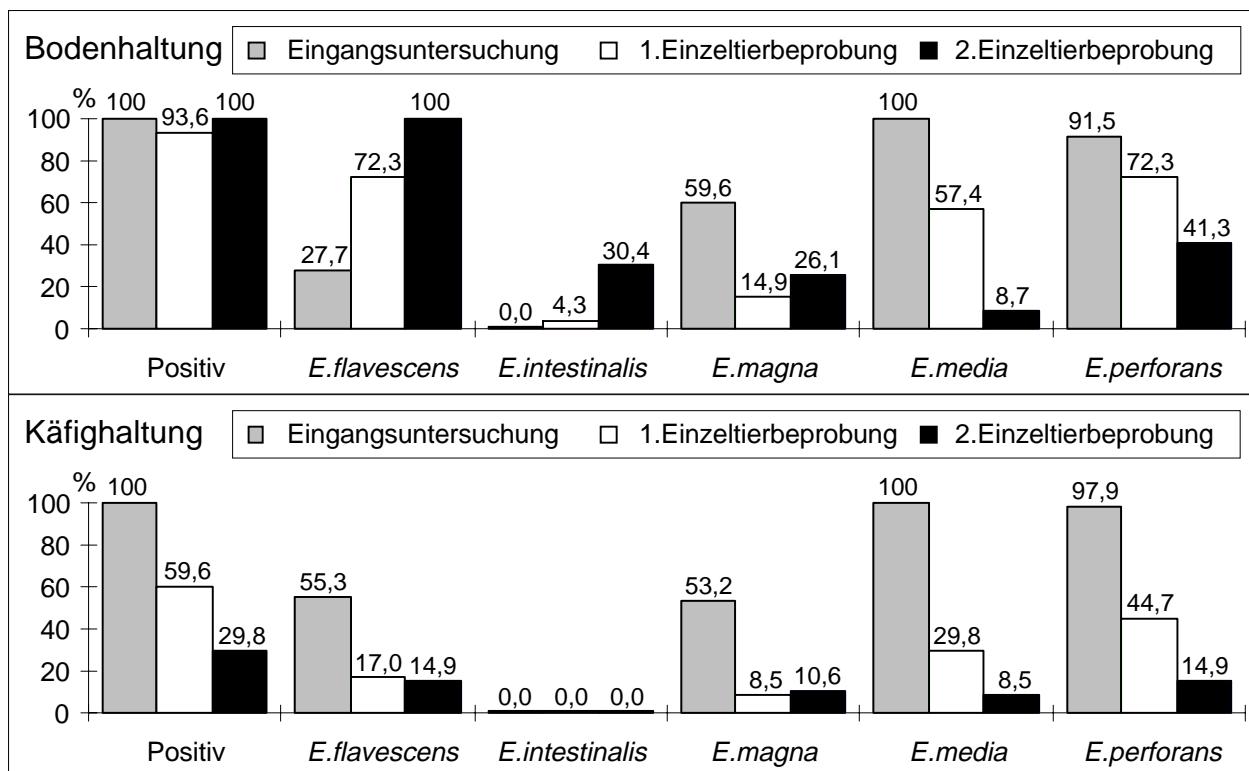


Abb. 19: Befallsrate und Artenspektrum von Kokzidien in den Eingangs- und Hauptuntersuchungen (n = 47 außer zweite Einzeltierbeprobung Boden: n = 46)

E.-intestinalis-Oozysten waren in keiner Probe der Eingangsuntersuchung oder aus der Käfighaltung nachzuweisen. Dagegen enthielten 4,3 % der Proben aus der Bodenhaltung in der ersten und 30,4 % in der zweiten Einzeltieruntersuchung Kokzidienoozysten dieser Spezies.

Oozysten von *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* waren in 53,2 % bis 100 % der Eingangsproben vorhanden. Der Anteil dieser Spezies ging in den Proben aus der Boden- und Käfighaltung zur zweiten Einzeltieruntersuchung hin zurück (Abb. 19).

4.2 Physiologische Daten

Die tägliche Gewichtszunahme betrug bei den Bodenhaltungstieren 19,47 g ($\pm 5,12$ g) und bei den Käfigtieren 30,07 g ($\pm 4,13$ g). Der KOLMOGOROV-SMIRNOV- und LILLIEFORS-Test zur Prüfung auf Abweichungen von der Normalverteilung ergab zwischen Bodenhaltung ($n = 75$) und Käfighaltung ($n = 90$) keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,20$). In Abbildung 20 sind die täglichen Gewichtszunahmen für alle Hauptuntersuchungen in Boden- und Käfighaltung nach Klassen gruppiert dargestellt. Die Histogramme der Gewichtsentwicklung innerhalb einzelner Hauptuntersuchungsgruppen (nicht abgebildet) zeigten keinen so ausgeprägten Verlauf, jedoch eine ähnliche Tendenz. Die KOLMOGOROV-SMIRNOV-D-Statistik der täglichen Gewichtszunahme war innerhalb keiner der jeweils fünf Hauptgruppen in Boden- oder Käfighaltung signifikant ($p > 0,20$).

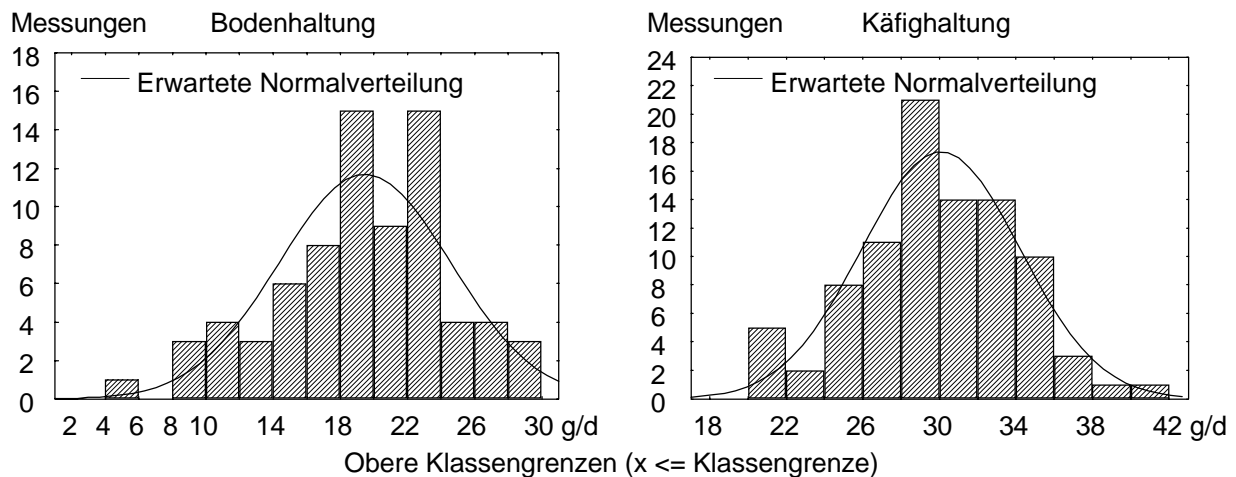


Abb. 20: Histogramme der täglichen Gewichtsentwicklung (Gramm pro Tag = g/d) in Boden- ($n = 75$) und in Käfighaltung ($n = 90$)

Aufgrund des LILLIEFORS-Tests und der üblicherweise normalverteilten Gewichtsdaten wurde die Zunahme mit dem t -Test für unabhängige Stichproben verglichen. Die Unterschiede zwischen Boden- und Käfighaltungsgruppen waren signifikant ($p < 0,01$). Die BOX & WHISKER Plots (Median und Perzentile) in Abbildung 21 zeigen die Gewichtszunahmen innerhalb der Haltungsgruppen.

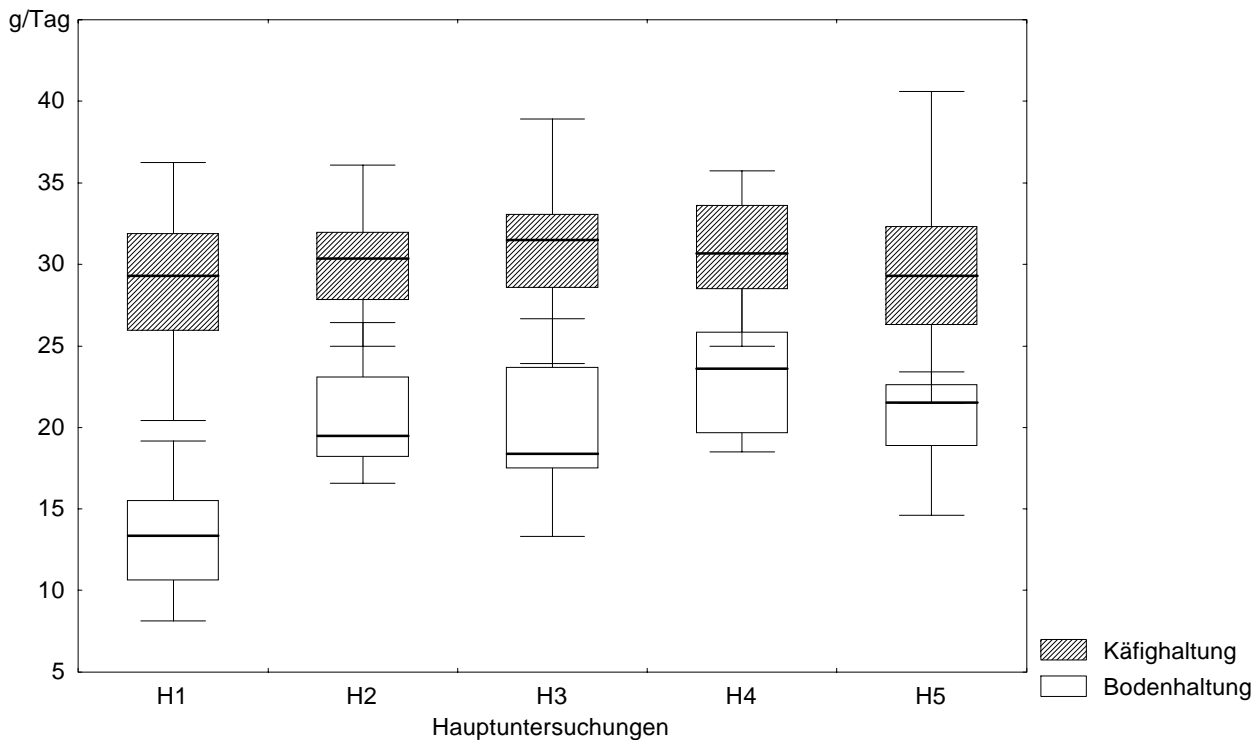


Abb. 21: Tägliche Körpergewichtszunahmen in Boden- und Käfighaltung, Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Median und Quartile)

Die Unterschiede in der täglichen Gewichtszunahme zwischen den Bodenhaltungsgruppen aus allen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) waren im KRUSKAL-WALLIS-Test signifikant ($p < 0,001$), zwischen den Käfighaltungsgruppen dagegen nicht ($p > 0,05$).

Die Mittelwerte der täglichen Gewichtszunahmen in den einzelnen Boden- und Käfighaltungsgruppen wurden den Ergebnissen der quantitativen Oozystenbestimmungen gegenübergestellt. Dabei wurde auf die Rangzahlen aus dem KRUSKAL-WALLIS-Test zurückgegriffen, mit denen die variierenden Ergebnisse der Oozystenzählungen der einzelnen Boden- und Käfighaltungsgruppen als Befallsstärken der verglichenen Gruppen ausgedrückt worden waren (Abb. 18). Tabelle 16 stellt die mittleren täglichen Gewichtszunahmen in jeder Gruppe den jeweiligen mittleren Rängen aus dem statistischen Test gegenüber. Abbildung 22 veranschaulicht diese Beziehung grafisch. Aus der Geradengleichung ($y = 213,06 - 4,98 x$) ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen den mittleren Rängen aus Oozystenzählungen und den täglichen Gewichtszunahmen.

Tabelle 16: Gegenüberstellung von täglichen Zunahmen und statistischen Rangzahlen (entsprechend denen in Abb. 18) aus Oozystenzählungen in den Hauptuntersuchungen (H1 - H5)

Gruppe	Tägliche Zunahmen		Oozystenzählungen		
	Wägungen	Mittelwerte (g/d)	Zählungen	Rangsummen	Mean Rank
H1 Boden	15	12,99 ±3,18	15	1362	90,80
H2 Boden	15	19,48 ±4,67	30	4454	148,47
H3 Boden	15	20,24 ±3,95	26	3528,5	135,71
H4 Boden	15	23,54 ±3,57	30	3376	112,53
H5 Boden	15	21,08 ±3,46	28	3819	136,39
H1 Käfig	18	28,64 ±4,14	6	324	54,00
H2 Käfig	18	30,48 ±3,32	21	1164	55,43
H3 Käfig	18	30,75 ±4,38	25	1739,5	69,58
H4 Käfig	18	30,95 ±3,18	17	699	41,12
H5 Käfig	18	29,54 ±5,30	5	240	48,00

Mittlere Ränge der Oozystenzählungen

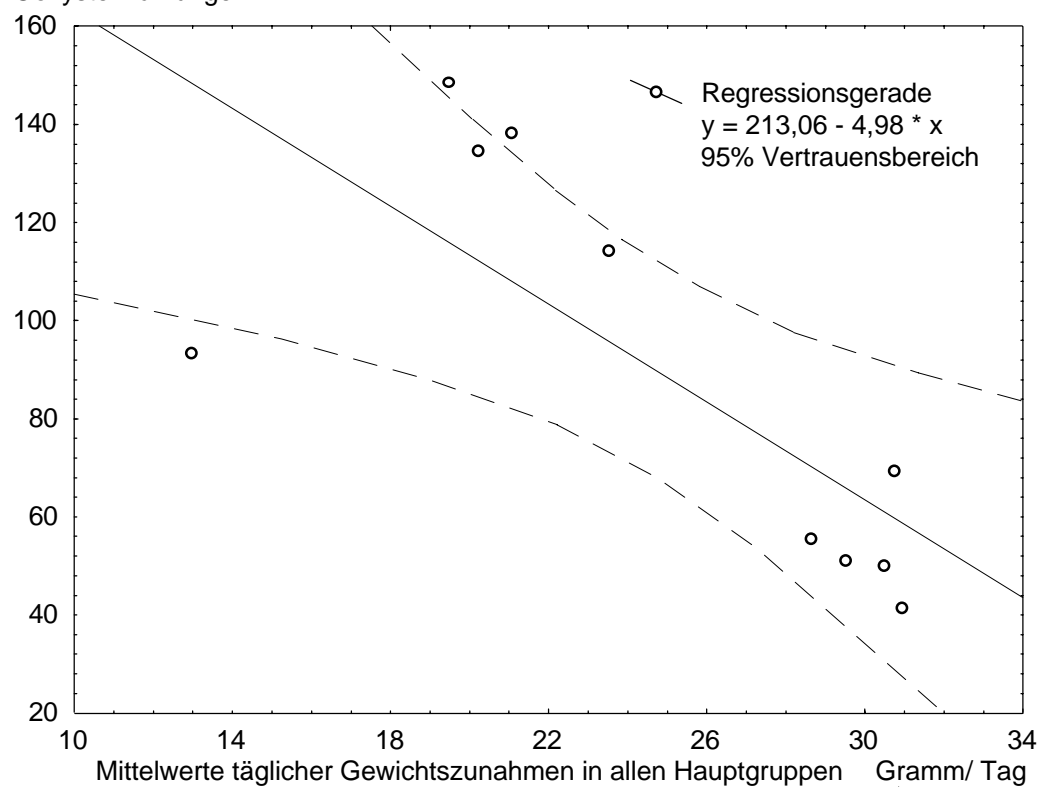


Abb. 22: Korrelation zwischen täglicher Gewichtszunahme und Rangzahlen aus Oozystenzählungen (mean ranks) in Boden- und Käfighaltungsgruppen der Hauptuntersuchungen H1 - H5

Die Messungen der Futteraufnahme bei den Einzeltieruntersuchungen waren in 4,73 % der Fälle durch herausgescharrte Futterkörner verfälscht. Unter den als zählbar gewerteten Messungen betrug die Futteraufnahme während der 96stündigen Aufstallungsintervalle $560,87 \pm 94,68$ g. Für aus Bodenhaltung stammende Kaninchen lag die Futteraufnahme im Untersuchungsintervall bei

517,91 \pm 97,20 g, für Tiere aus Käfighaltung bei 597,09 \pm 75,69 g. Diese Unterschiede waren im *t*-Test für unabhängige Stichproben hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Kotausscheidung über 96 Stunden betrug ohne die durch herausgescharrtes Futter verfälschten Werte zwischen 163 und 802 g, der Mittelwert lag bei 443,4 \pm 116,9 g.

Bei 9,80 % der Einzeltierbeprobungen wurden die Messungen von Wasseraufnahme und Harnausscheidung durch abgerissene Tränkebehälter unbrauchbar. Innerhalb der zählbaren Messungen lag die 96-Stunden-Wasseraufnahme bei 924 \pm 212 ml, davon in Bodenhaltung bei 893 \pm 235 ml und in Käfighaltung bei 948 \pm 191 ml. Die Harnausscheidung betrug 326,48 \pm 131 ml.

4.3 Klinische Beobachtungen und Sektionsergebnisse

In den Voruntersuchungen 1 und 2 wurden keine Veränderungen der Kotkonsistenz festgestellt.

Nach neun von 329 Beobachtungsphasen im Stoffwechselkäfig während der Hauptuntersuchungen war der Käfig mit pastösem Durchfallkot verschmutzt. Diese Durchfälle traten ausschließlich bei Kaninchen aus Bodenhaltungsgruppen ($n = 149$) auf.

In Bezug auf alle untersuchten Tiere lag die Kokzidienbelastung der an Durchfall erkrankten Kaninchen signifikant höher, sowohl bezüglich der OpG-Werte ($p < 0,001$), als auch in Bezug auf die Gesamt-oozystenausscheidung je Tier ($p < 0,001$).

Verglichen mit den Tieren der Bodenhaltungsgruppen war die Belastung der Durchfallkaninchen nicht signifikant stärker, weder in Bezug auf die OpG ($p > 0,05$) noch in Bezug auf die Gesamt-oozystenausscheidung je Tier ($p > 0,05$). Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der statistischen Tests.

Tabelle 17: Oozystenzahlen bei neun Kaninchen in Bodenhaltung mit klinischen Durchfällen gegenüber denen in allen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) und bei Bodenhaltungstieren (MANN-WHITNEY-U-Test)

	Alle Hauptuntersuchungen ($n = 329$)		Nur Bodenhaltungstiere ($n = 149$)	
	OpG	Gesamt-oozysten	OpG	Gesamt-oozysten
Klinische Durchfälle ($n = 9$)	$p = 0,0004$	$p = 0,0008$	$p = 0,076$	$p = 0,143$

Bei allen Bodenhaltungsgruppen waren an Einrichtungsgegenständen Spuren von Durchfallkot (wie auf Abb. 14 dargestellt) festzustellen. In den Käfighaltungsräumen waren solche Spuren an den Bodenrosten der Käfige nicht auszumachen. Nach Angaben des Personals soll in Ausnahmefällen wie bei Versagen der automatischen Entmistungsanlage Durchfallkot zu beobachten sein.

Ein Kaninchen aus einer Bodenhaltungsgruppe (H5) wurde am 30. Tag nach Aufstallung in dieses Haltungssystem tot im Stall aufgefunden. Die Sektion ergab eine katharrhalische Ileitis mit seg-

mentierter Ödematisierung der Schleimhaut. Parasitologisch und histologisch wurde hochgradiger Befall mit *E. intestinalis* und *E. flavescens* festgestellt.

Bei den nach Abschluß der Hauptuntersuchungen verendeten Kaninchen aus Bodenhaltung lag in allen drei Fällen hochgradiger Befall mit *E. intestinalis* (90 %) und *E. flavescens* (10 %) im Caecuminhalt vor. Die zur Untersuchung entnommenen Proben waren wie der gesamte Inhalt des Blinddarms wäßrig und um den bereits eröffneten Darm verlaufen. Eine Oozystenzählung war nicht durchführbar. Im untersuchten Magen eines Tieres wurden hingegen *E. magna* (20 %), *E. media* (50 %) und *E. perforans* (30 %) nachgewiesen. Der Mageninhalt wog 45 g. Bei der Zählung lagen $1,5 \times 10^4$ Oozysten pro Gramm, entsprechend $6,75 \times 10^5$ Oozysten im gesamten Mageninhalt vor. In histologischen Schnitten von Jejunum und Ileum wurden Entwicklungsstadien von Kokzidien nachgewiesen (Abb. 23).

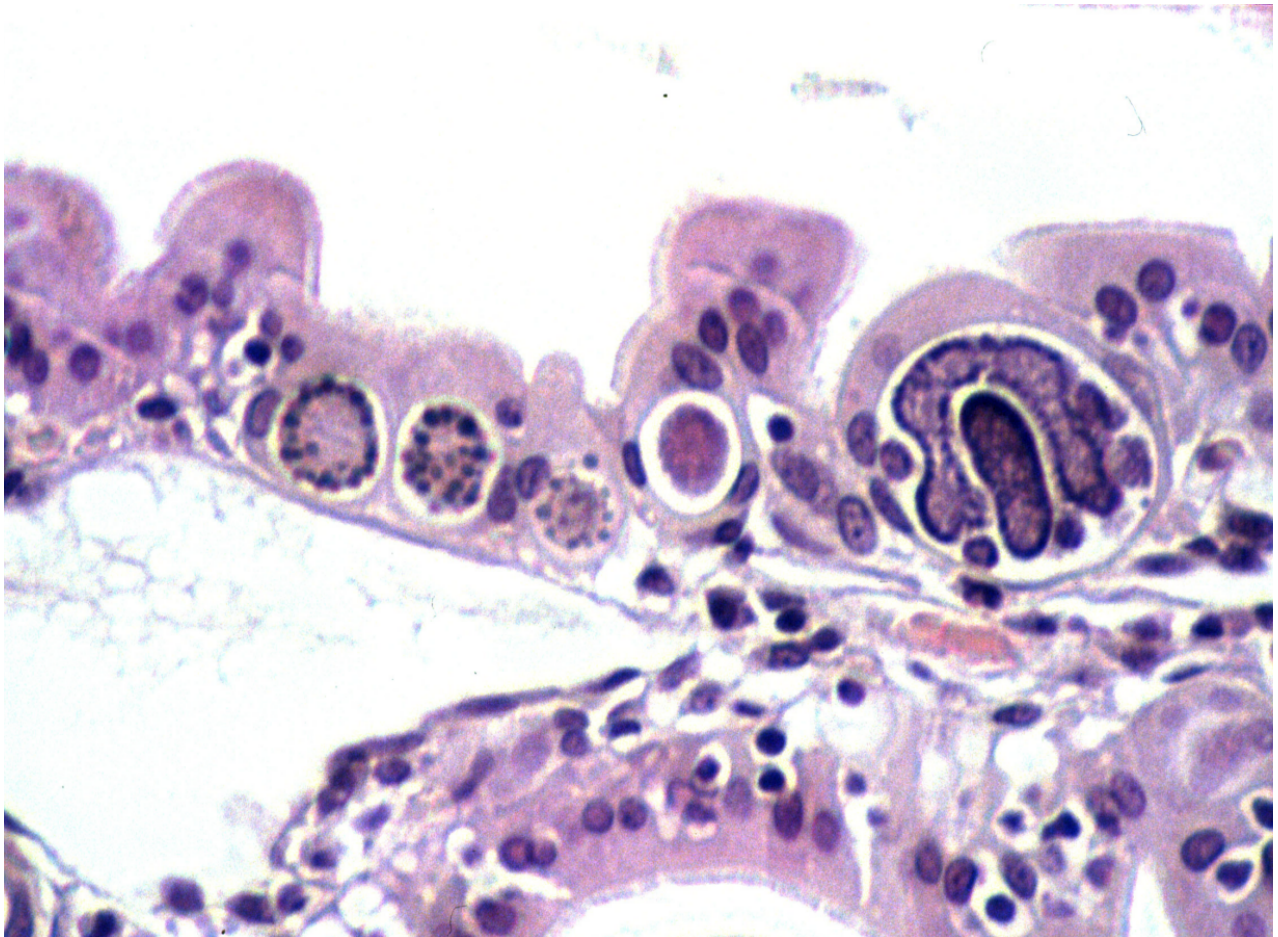


Abb. 23: Jejunum eines im Alter von zwölf Wochen verendeten Kaninchens. Hochgradiger Befall des Darmepithels mit Entwicklungsstadien von Kokzidien (junge Gamonten). Im Darmlumen wurden Oozysten von *Eimeria flavescens* und *E. intestinalis* nachgewiesen. HE-Färbung, Originalvergrößerung: 125fach.

4.4 Ergebnisse der Untersuchungen auf *E. coli*

Bei 27 Proben aus den Bodenhaltungsgruppen der vierten und fünften Hauptuntersuchung lag die Zahl koloniebildender Einheiten von *E. coli* zwischen $1,9 \times 10^3$ und $2,1 \times 10^{10}$ pro Gramm Kot. In 26 Proben von Käfighaltungstieren wurden zwischen $7,8 \times 10^3$ und $3,6 \times 10^9$ koloniebildende Einheiten *E. coli* gezählt (Tabelle 18). Die Unterschiede in den Keimzahlen bei Boden- und Käfighaltungstieren waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tabelle 18: Übersicht der *E.-coli*-Koloniezählungen in vierter und fünfter Hauptuntersuchung

			<i>E. coli</i> pro Gramm Kot		
	Anzahl Proben	Klinische Durchfälle	Minimum	Median	Maximum
Bodenhaltung	27	5	$1,9 \times 10^3$	$6,4 \times 10^8$	$2,1 \times 10^{10}$
Käfighaltung	26	0	$7,8 \times 10^3$	$6,0 \times 10^6$	$3,6 \times 10^9$

Fünf Tiere, denen Kotproben für Keimzählungen entnommen wurden, waren von Durchfall betroffen. In Bezug auf alle ausgezählten Proben ($n = 53$) lagen die *E.-coli*-Koloniezahlen bei Durchfalltieren signifikant höher ($p = 0,003$). Auch in Bezug auf Proben aus der Bodenhaltung ($n = 27$) waren die Koloniezahlen der Durchfalltiere signifikant höher, der statistische Zusammenhang war geringfügig schwächer ($p = 0,014$).

Mit dem SPEARMAN-Rangkorrelationskoeffizienten ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen Kokzidienoozysten (OpG) und *E. coli* darstellen ($p > 0,05$).

Die Ergebnisse der Objektträgerschnellagglutination waren wegen methodischer Probleme nicht verwendbar.

5. Diskussion

5.1 Methodenkritik

Veröffentlichte Arbeiten über den Verlauf von Kokzidieninfektionen lassen sich in zwei Kategorien gliedern: zum einen in Beobachtungen von aufgetretenen Krankheitsausbrüchen, zum anderen in solche von experimentellen Infektionen mit Kokzidien (FERNANDO 1982). Die vorliegende Arbeit beschreibt dagegen den klinischen und parasitologischen Verlauf einer natürlichen Infektion mit Kokzidien für die Dauer von 35 Tagen nach Aufstallung acht bis elf Wochen alter Kaninchen in unterschiedliche Haltungssysteme.

Ziel der Untersuchungen war es, die aus Gründen tiergerechter Haltung praktizierte Gruppenhaltung von Kaninchen (TIERÄRZTLICHE VEREINIGUNG FÜR TIERSCHUTZ 1997) hinsichtlich ihrer Folgen für die Tiergesundheit kritisch zu beurteilen. Aus den Gesundheitszeugnissen des Lieferanten (Tabelle 3) ging hervor, daß die verwendeten Kaninchen frei von *Pasteurella multocida*, einem bedeutenden Erreger von Atemwegserkrankungen (KPODÉKON u. Mitarb. 1999), waren. Dieser Keim wird auch häufig in Versuchstierhaltungen isoliert. Aufgrund der Tatsache, daß Pasteurelleninfektionen mit latentem Keimträgertum verbunden sind und positiven Untersuchungsergebnissen in vermeintlich erregerefreien Beständen empfehlen ESSLINGER und BLOBEL (1995) Eingangs- und Bestandskontrollen zur Absicherung der Freiheit von *Pasteurella multocida*. Positive Untersuchungsergebnisse über den Befall mit Kokzidien lagen dagegen vor (Tabelle 3), jedoch keine Angaben über Art und Anzahl der patenten Spezies. In verschiedenen Fallberichten über die Haltung von Kaninchen in Gruppen werden die günstigen Einflüsse dieser Methode auf das Verhalten der Tiere beschrieben (HEATH u. STOTT 1990; HULS u. Mitarb. 1991; WHARY u. Mitarb. 1993). Detaillierte Angaben über den hygienischen Status dieser Tiere liegen nicht vor, nur FELLER (1996) stellte bei zwei bis drei Monate alten Kaninchen einer auf Holzgranulat gehaltenen Gruppe verschiedene Kokzidienspezies fest, ohne daß dies zu klinischen Erscheinungen geführt hätte.

In den eigenen Untersuchungen wurden zunächst Verfahren geprüft, mit denen die Gewinnung von Kotproben bei Bodenhaltungstieren möglich ist, und ein Schema für die weiteren Untersuchungen erarbeitet. Da in der Ciba Geigy VTH zudem Kaninchen in konventionellen Drahtgitterkäfigen gehalten wurden, bot sich ein direkter Vergleich der Tiere aus beiden Haltungsformen an. In der ersten Voruntersuchung wurde zunächst versucht, das von COUDERT und Mitarbeitern (1995) beschriebene Verfahren zur Identifizierung und Zählung von Kokzidienoozysten auf Sammelkotproben aus Boden- und Käfighaltung anzuwenden. Bei dem aus der Bodenhaltung stammenden Mist erwies sich die Trennung der Kotbällchen von anhaftendem Stroh und insbesondere vom Holzgranulat als schwierig; sie konnte nur manuell erfolgen. Der Feuchtigkeitsgehalt des so gewonnenen Kots war gering, beim Versetzen mit der fünffachen Menge Wassers ergab sich eine zähflüssige, schlecht zu homogenisierende Suspension. Die Sammelprobe des aus der Käfighal-

tung gewonnenen Kots war dagegen durch Wasser- und Harnbeimengungen sehr feucht. Die mit der fünffachen Menge Wasser versetzten 11,05 kg Kot waren mit dem eingesetzten Haushaltsmischer schlecht weiterzuverarbeiten. Eine homogene Vermischung der Sammelproben konnte in beiden Fällen kaum gewährleistet werden, entsprechend vorsichtig sind die Ergebnisse dieser Voruntersuchung zu bewerten. Für Massenuntersuchungen war dieses nur einmal zur Erprobung der Methodik durchgeführte Verfahren nicht praktikabel.

In der zweiten Voruntersuchung wurde deshalb die Materialgewinnung am Einzeltier erprobt. Das hierfür erforderliche Umsetzen von Kaninchen aus ihrem Habitat in Stoffwechselkäfige bedeutete für die zu untersuchenden Tiere eine befristete Einschränkung ihrer Bewegungsmöglichkeiten. Durch die transparente Ausführung der Stoffwechselkäfige war allerdings Sichtkontakt zwischen den betroffenen Tieren sowie zu Artgenossen im betreffenden Haltungssystem gegeben. Fluchtbewegungen wegen fehlender Rückzugsmöglichkeiten waren bei keinem der untersuchten Kaninchen während der Aufstallung im Stoffwechselkäfig zu beobachten, Arbeiten des Personals wie Auffüllen von Tränke- und Futterbehältern wurden von den Tieren interessiert verfolgt. Stereotypen waren nicht festzustellen, wenn man davon absieht, daß es einigen Kaninchen gelang, die teils defekten Deckel ihrer Stoffwechselkäfige zu öffnen oder gar aus diesen herauszuspringen.

Die Ergebnisse der zweiten Voruntersuchung ergaben einen deutlich höheren Befall der fünf bis sechs Monate alten Tiere mit Kokzidien, als es die Ergebnisse der ersten Voruntersuchung hätten erwarten lassen. Es wurden fünf Kokzidienspezies identifiziert, darunter mit *E. intestinalis* und *E. flavescens* die beiden hochpathogenen Arten. Der Anteil positiver Proben aus beiden Haltungssystemen war ähnlich. Die Oozystenzahlen in 29 ausgezählten 24-Stunden-Kotproben lagen zwischen 5×10^3 und 4×10^6 Oozysten, ohne daß statistisch signifikante Unterschiede zwischen Boden- und Käfighaltung festzustellen waren (Kap. 4.1.1). Die Methodik mit Gewinnung von Kotproben am Einzeltier wurde als geeignet angesehen, den Kokzidienbefall in beiden Haltungssystemen präzise zu beschreiben.

Von den Statusuntersuchungen (E0) her war bekannt, daß die vom Züchter stammenden Kaninchen als mit mindestens drei Kokzidienspezies infiziert zu betrachten waren, und zwar mit *E. magna*, *E. media* und *E. perforans*. Der genaue Verlauf von Kokzidieninfektionen beim Züchter war unbekannt, bei diesem waren aber in der Vergangenheit Veränderungen in der Kotkonsistenz bei Absetzkaninchen aufgetreten (pers. Mitt. v. Hr. Dr. K.-D. SCHULZ v. 29. November 1993). Alle von solchen Tieren stammenden Kotproben enthielten bei der Statusuntersuchung (E0) und auch bei den nachfolgenden Eingangsuntersuchungen (E1 - E5) Kokzidien. In den Hauptuntersuchungen sollte deshalb der Verlauf dieser natürlichen Infektionen von einem möglichst frühen Zeitpunkt an und unter den Einflüssen der Haltungsbedingungen der Ciba Geigy VTH beobachtet werden. Obwohl in der VTH üblicherweise deutlich ältere Tiere aufgestellt wurden, sollte durch

Auswahl sehr junger Kaninchen bewußt der ungünstigste denkbare Einfluß der Boden- oder auch der Käfighaltung provoziert und untersucht werden. Noch jüngere als die zwischen acht und elf Wochen alt für die Hauptuntersuchungen bestellten Kaninchen waren nach Angaben des Lieferanten nicht transportfähig. Da dessen Lieferprogramm eine Klassifikation nach Gewichtsklassen vorsah und überdies Reproduktionskapazitäten berücksichtigt werden mußten, standen nicht exakt gleichaltrige Tiere, sondern nur solche im Alter zwischen 57 und 79 Tagen zur Verfügung. Da in den Statusuntersuchungen (E0) drei, in Voruntersuchung 2 aber insgesamt fünf verschiedene Kokzidienspezies identifiziert worden waren, wurde zunächst davon ausgegangen, daß sich Kaninchen erst in der Ciba Geigy VTH mit zwei weiteren Arten, *E. intestinalis* und *E. flavescens*, infizierten. Unter Berücksichtigung der Präpatenz dieser Spezies von achteinhalb bis neun Tagen (Tabelle 1) und der eintägigen Quarantäne im Anlieferungsraum bis zum Vorliegen negativer *Encyphalitozoon-cuniculi*-Untersuchungsergebnisse wurden in den Hauptuntersuchungen die ersten Kaninchen vom zehnten Tag nach der Lieferung an auf Kokzidien untersucht (Abb. 15). Die Dauer der Probennahme und damit das Einsetzen von Tieren in Stoffwechselkäfige wurde gegenüber der zweiten Voruntersuchung auf 96 Stunden ausgeweitet, da bei Erstinfektionen 99 % der Oozytenproduktion in den ersten drei bis vier Tagen der Patenz erfolgt (COUDERT u. Mitarb. 1995). Der Beobachtungszeitraum wurde auf fünf Wochen beschränkt, da der überwiegende Teil des Infektionsgeschehens in dieser Phase vermutet wurde, die Tiere dann ein Alter erreicht hatten, in dem sie für andere Zwecke eingesetzt werden konnten und das Untersuchungsschema (Abb. 15) in aufeinanderfolgenden Hauptuntersuchungen angewandt werden sollte.

Die zweimalige Beprobung jedes Kaninchens im Abstand von zwei Wochen wurde nicht zur Ausschaltung möglicher statistischer Fehler eingesetzt. Die durch wiederholte Messungen ermittelten Werte sollten vielmehr gezielt der Beschreibung des Infektionsverlaufs während des Beobachtungszeitraums dienen. Es gab Zusammenhänge zwischen positiven Ergebnissen bei erster und zweiter Beprobung von Einzeltieren (Kap. 4.1.4), die in Verbindung mit dem Infektionsgeschehen zu betrachten sind. Zunächst wurde vermutet, daß die in der ersten Beprobung als erste Gruppe untersuchten Kaninchen (Abb. 15) die höchsten Oozystenzahlen aufweisen würden, da sie bezüglich neuer Kokzidienspezies voll suszeptibel waren. Im KRUSKAL-WALLIS-Test zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zählergebnissen der an zwölf aufeinanderfolgenden Tagen beprobten Kaninchen (in Abb. 15 mit Gruppen 1 - 3 bezeichnet; Kap. 4.1.4), weshalb diese gemeinsam als erste bzw. zweite Beprobung zusammengefaßt betrachtet wurden. Ein zeitlicher Versatz der Einzeltierbeprobungen war aus arbeitstechnischen Gründen sowie aufgrund der begrenzten Anzahl von Stoffwechselkäfigen unvermeidlich.

Das Untersuchungsschema (Abb. 15) wurde ergänzt durch die Eingangsuntersuchungen (E1 - E5). Diese sollten die mit den Proben der Statusuntersuchung (E0) ermittelten Befunde über Kokzidienspezies im Lieferbetrieb erhärten. Da Angaben über die Tiere vorlagen, aus deren Käfigen

die Proben der Eingangsuntersuchungen entnommen worden waren, konnten diese zudem als Eingangsproben für die in den Hauptuntersuchungen beprobten Kaninchen verwendet werden. Während in den Proben zur Ermittlung des Züchterstatus (E0) drei Kokzidienspezies, *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* festgestellt wurden, trat bei denen der Eingangsuntersuchungen (E1 - E5) noch eine vierte Spezies auf, *E. flavescens*. Die untersuchten Tiere waren damit bereits zum Zeitpunkt der Lieferung Träger auch dieser hochpathogenen und dabei gering immunogenen Spezies (NORTON u. Mitarb. 1979; Tabelle 2). Lediglich eine ebenfalls hochpathogene Art, *E. intestinalis*, kam bei den Proben aus der Ciba Geigy VTH hinzu, und zwar ausschließlich bei solchen aus der Bodenhaltung (Abb. 19).

Obwohl in Voruntersuchung 2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Oozystenzahlen von Boden- und Käfighaltungstieren festzustellen waren, wurde die quantitative Kokzidienbestimmung in den mit jüngeren Kaninchen durchgeführten Hauptuntersuchungen fortgesetzt. Anders als in den Voruntersuchungen zeigten sich hier erhebliche Unterschiede bei der Oozystenproduktion in beiden Haltungsformen (Abb. 16). Die Infektionsraten der Bodenhaltungstiere lagen gegenüber denen in Käfighaltung signifikant höher, sowohl im MANN-WHITNEY-U-Test der einzelnen Zählergebnisse (Abb. 17), als auch bezüglich der nach Gruppen zusammengefaßten, reduzierten Daten im *t*-Test und im MANN-WHITNEY-U-Test. Auch innerhalb einer Haltungsform gab es Unterschiede in der Befallsstärke zwischen den in verschiedenen Hauptuntersuchungen (H1 - H5) beprobten Tieren, diese waren im KRUSKAL-WALLIS-Test bei den Bodenhaltungskaninchen etwas deutlicher ausgeprägt als bei denen aus der Käfighaltung (Abb. 18). COUDERT (1975) weist allerdings auf die Schwierigkeit hin, ermittelte Oozystenzahlen in Beziehung zu einem Krankheitsgeschehen zu setzen. Da sowohl hohe Erregerzahlen ohne klinische Erkrankungen, als auch Kokzidiosen bei nur wenigen ausgeschiedenen Oozysten auftreten, ist eine Beobachtung mehrerer Tiere für die Dauer von einigen Tagen für die Bestandsdiagnostik erforderlich. Die Identifikation der für Erkrankungen verantwortlichen Kokzidienspezies und die Einordnung ihres pathogenen Potentials sind darüber hinaus Voraussetzung für eine Beurteilung. Unter solchen Umständen ermittelte Ergebnisse sind in Beziehung zu den Lebens- und Haltungsbedingungen der Tiere zu setzen (COUDERT 1975). In diesem Zusammenhang ist PEETERS' (1988) Klassifikation der Enteritisursachen in spezifische, multifaktorielle und subklinische Enteritiden hilfreich. *Eimeria intestinalis* und *E. flavescens* zählen zu den hochpathogenen Erregern spezifischer Enteritiden, welche bereits als Monoinfektionen von hoher Mortalität begleitet sein können. Beide traten in der Bodenhaltung auf, in der Käfighaltung dagegen nur *E. flavescens* (Kap. 4.1.4; Abb. 19). Kaninchen in beiden Haltungsformen müssen deshalb als durch potentiell schwerwiegend verlaufende Kokzidiosen gefährdet angesehen werden.

Mit dem Versuch, durch 96stündige Beprobungen möglichst vollständige Patenzen von Kokzidien bei suszeptiblen Jungkaninchen zu erfassen, sollten Rückschlüsse auf den Infektionsdruck im je-

weiligen Haltungssystem ermöglicht werden. Zwar ist die Aussage, daß von einer bestimmten Spezies die maximal mögliche Anzahl von Oozysten produziert wurde (Kap. 2.8.1; Tabelle 1), von geringem Wert für die Diagnostik beim Einzeltier, da das Ausscheidungsplateau bereits mit noch nicht zu klinischen Erkrankungen führenden Infektionsdosen erreicht wird (COUDERT u. Mitarb. 1989). Die Häufigkeit, mit der maximale Oozystenzahlen von einzelnen Kaninchen ausgeschieden wurden, liefert aber wichtige Informationen über den Infektionsdruck, dem andere Tiere im selben Haltungsraum wahrscheinlich ausgesetzt sind. In Verbindung mit klinischen oder gar pathologisch-morphologischen Befunden ist es nach Ausschluß anderer Ursachen darüberhinaus durchaus möglich, häufiges Erreichen von Ausscheidungsmaxima in Beziehung zum Vorliegen manifester Kokzidiosen zu setzen. Generell ist die Interpretation von Oozystenzahlen als Indikator äußerer Einflüsse, wie hier des Haltungssystems, zulässig (COUDERT u. Mitarb. 1989).

Die Untersuchungen auf *E. coli* (Kap. 3.8 u. 4.4) dienten dem Ziel, das Vorkommen weiterer Erreger spezifischer oder multifaktorieller Enteritiden (PEETERS 1988) auszuschließen. Neben den zu den Serogruppen O103 und O15 gehörenden hochpathogenen Stämmen wurde auf weitere, moderat pathogene, bei multifaktoriellen Enteritiden beteiligte Gruppen untersucht. Leider waren die Ergebnisse dieser Untersuchung aufgrund methodischer Probleme (keine ausreichende Ablesegenauigkeit) nicht verwendbar. Einen Aufschluß darüber, ob enteropathogene *E.-coli*-Stämme bei den in der Bodenhaltung festgestellten klinischen Durchfällen (Kap. 4.3) eine Rolle gespielt haben könnten, liefert aber ein Vergleich mit den Kaninchen aus der Käfighaltung. Hier gab es im Beobachtungszeitraum keinerlei Anzeichen für klinische Durchfälle, weder in den Drahtgitter- (Abb. 7) noch in den Stoffwechselkäfigen während der Beprobungen. Bei den bei den Koloniezählungen (Tabelle 18) bestimmten *E. coli* handelte es damit um saprophytäre Stämme; aufgrund der hohen Kontagiosität enteropathogener *E. coli* (LICOIS 1995) wären bei deren Vorkommen auch akute Erkrankungen mehrerer Tiere in beiden Haltungsformen zu beobachten gewesen. Alle untersuchten Tiere waren darüber hinaus frei von Rotaviren (Tabelle 3), einem weiteren an multifaktoriellen Enteritiden beteiligten Erreger (PEETERS 1988). Es ist deshalb davon auszugehen, daß die bei den Kaninchen in der Bodenhaltung während der Hauptuntersuchungen regelmäßig zu beobachtenden Durchfälle ausschließlich als Folge ihrer im Vergleich zu den Käfighaltungstieren hohen Infektionsrate mit Kokzidien aufgetreten sind.

5.2 Hygienische Situation in der Bodenhaltung

Einen Hinweis auf das Ausmaß der Kokzidieninfektionen bei den Bodenhaltungstieren liefert die Körpergewichtsentwicklung (Kap. 4.2). Die tägliche Zunahme betrug bei den Tieren aus der Käfighaltung $30,07 \pm 4,13$ Gramm, was der vom Züchter und Lieferanten mitgeteilten Gewichtsentwicklung ($30,25$ g/ Tag) weiblicher Chbb:CH-Chinchillakaninchen zwischen der elften und 16. Lebenswoche entspricht. Mit nur $19,47 \pm 5,12$ Gramm pro Tag lag die Zunahme bei den Tieren in

der Bodenhaltung deutlich niedriger. Bei gesunden Kaninchen hat Gruppenhaltung keinen oder einen weit geringeren Einfluß auf die Körpergewichtsentwicklung. Bei Masttieren stellten TAWFIK und SCHNEIDER (1993) sowie MORISSE und Mitarbeiter (1999) keine negativen Auswirkungen dieser Haltungsform auf die Gewichtsentwicklung fest. MAERTENS und HERCK (2000) ermittelten tägliche Zunahmen von 43,5 g/ Tag bei Tieren in klassischen Käfigen gegenüber 40,2 g/ Tag bei solchen in 30er-Gruppen, nur HORST und Mitarbeiter (1999) beobachteten um 14,6 % geringere Zunahmen bei Kaninchen eines mit Freiluftauslauf ausgestatteten Geheges gegenüber solchen in Käfig-Kontrollgruppen. Starke Infektionen mit hoch- oder mäßig pathogenen Kokzidien des Kaninchens sind stets mit einer verminderten Zunahme verbunden, die bis zu einem kurzfristigen Rückgang des Körpergewichts reichen kann (COUDERT u. Mitarb. 1995; Kap. 2.6; Abb. 4). Die geringen täglichen Zunahmen in der Bodenhaltung sind somit als Ausdruck starker Kokzidieninfektionen der untersuchten Tiere zu werten. Nicht nur die durch Wägung zu Beginn der einzelnen Beprobungen ermittelten Gewichtszunahmen, sondern auch die Futteraufnahme während der Phase im Stoffwechselkäfig lag bei den Kaninchen aus der Bodenhaltung signifikant unter der jener aus der Käfighaltung (Kap. 4.2). Dies deutet darauf hin, daß zumindest ein Teil der Bodenhaltungstiere während der Beprobungen akut an Kokzidiose erkrankt war; die Futteraufnahme von mit *E. intestinalis* oder *E. flavescens* infizierten Kaninchen ist zwischen dem dritten und 14. Tag p.i. erheblich reduziert (LICOIS u. Mitarb. 1978 a). Spuren von Durchfallkot, die ausschließlich in Stoffwechselkäfigen von aus der Bodenhaltung stammenden Kaninchen festzustellen waren (Kap. 4.3), sprechen für diesen Zusammenhang. Schließlich läßt sich die Körpergewichtsentwicklung auch im Verhältnis zur festgestellten Oozystenausscheidung ausdrücken (Tabelle 16; Abb. 22). Der negative Zusammenhang zwischen Oozystenzahlen und täglichen Gewichtszunahmen ist auf Gruppenebene eindeutig, läßt sich wegen starker Streuung der Infektionsraten aber nicht auf Einzeltiere bezogen darstellen.

Bei der Haltung von Mastkaninchen werden mit entsprechenden Rassen Gewichtszunahmen von 44 g/ Tag erreicht (MAERTENS 2000). Einbrüche auf unter 20 Gramm pro Tag, wie sie in der Bodenhaltung aufgetreten sind, wären bei Mastnutzung wirtschaftlich untragbar. Die sehr niedrigen Zunahmen bei den Bodenhaltungstieren der ersten Hauptuntersuchung (H1; Abb. 21) könnten allerdings nicht allein auf massive Kokzidieninfektionen zurückzuführen sein, sondern auch auf die überhöhte Temperatur in den Bodenhaltungsräumen bis zum Ende der zweiten Hauptuntersuchung (Kap. 3.4). Umgebungstemperaturen oberhalb der Behaglichkeitszone von 16 - 20 °C führen zu verminderter Futteraufnahme und schlechterer Mastleistung; diese Werte dürfen in Bodenhaltung um 5 °C unterschritten werden (KÖTSCHKE u. GOTTSCHALK 1990; CHEEKE 1994). Die mit den nachfolgenden Gruppen vergleichbaren Zunahmen der Bodenhaltungskaninchen in der zweiten Hauptuntersuchung (H2; Abb. 21), in deren Raum mit 24 °C ebenfalls überhöhte Temperaturen herrschten, sind schwer verständlich; sie könnten auf einen stärkeren Einfluß von Kokzidieninfektionen auf die Gewichtsentwicklung hindeuten. Tägliche Gewichtszunahmen sind bei Ver-

suchskaninchen von geringer Bedeutung, jedoch verlangt diese Nutzungsform klinisch gesunde Tiere (MADRY 1989 a). Überdies schuldet ein Halter den Tieren in seinem Bestand nach § 2 des Tierschutzgesetzes eine angemessene Pflege in Form von Hygiene und medizinischer Betreuung (DRESCHER 1994). Der deutliche Zusammenhang zwischen Oozystenzahlen und geringeren Zunahmen (Abb. 22) könnte dazu verführen, eine Einschätzung des Gesundheitszustands allein anhand des mit geringerem Aufwand zu ermittelnden Parameters „Gewichtsentwicklung“ vornehmen zu wollen. Für eine prospektive Beurteilung des Systems Bodenhaltung müssen aber die beteiligten Kokzidienspezies mit berücksichtigt werden.

Bei den fünf nachgewiesenen Spezies (Tabelle 14) handelt es sich um die auch in Felduntersuchungen (CATCHPOLE u. NORTON 1979; PEETERS u. Mitarb. 1981 b) am häufigsten ermittelten Arten. Auch die relativen Häufigkeiten von *E. perforans*, *E. media* und *E. magna* in den Einganguntersuchungen (Abb. 19) sowie das etwas seltenere Auftreten von *E. flavescens* spiegeln eine in anderen Arbeiten beschriebene Verteilung wider. Der Abfall der vorgenannten Arten über die erste zur zweiten Einzeltierbeprobung (Abb. 19) könnte im Zusammenhang mit einer Immunitätsausbildung stehen und der auch von PEETERS und Mitarbeitern (1983) festgestellte stärkere Rückgang von *E. media* Ausdruck einer höheren Immunogenität dieser Spezies im Vergleich zu *E. magna* und *E. perforans* (Kap. 2.8.4) sein. Der stetig steigende Anteil von *E. intestinalis* und *E. flavescens* bei den Proben aus Bodenhaltung (Abb. 19) entspricht dagegen dem Bild in traditionellen Kaninchenhaltungen (PEETERS u. Mitarb. 1981 b), wobei die Häufigkeit von *E. flavescens* bei der zweiten Beprobung von 100 % die in anderen Arbeiten beschriebene übersteigt. Die große Bedeutung der hochpathogenen Arten in der Bodenhaltung wird auch aus den nach Klassen gruppierten Daten der Gesamtsoozystenzahlen (Tabelle 15) deutlich. *E. flavescens* war hier in allen Proben mit mehr als 10^5 Oozysten am stärksten vertreten, zudem trat sie meist als dominierende Spezies auf. Mehr als 10^7 Oozysten waren fast nur in Bodenhaltung zu beobachten, zur zweiten Beprobung hin stieg der Anteil stärker infizierter Kaninchen. Auf Einzeltiere bezogen gab es im Auftreten der mäßig oder gering pathogenen Spezies *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* keinen statistischen Zusammenhang zwischen erster und zweiter Beprobung (Kap. 4.1.4), die Prävalenz dieser Arten war damit zufällig. Dagegen bestand bei den hochpathogenen Arten *E. intestinalis* und *E. flavescens* ein deutlicher Zusammenhang zwischen erster und zweiter Beprobung. *E. intestinalis* ist nur in der Bodenhaltung festgestellt worden (Kap. 4.1.4; 4.1.5). Angesichts der hohen Immunogenität dieser Spezies (COUDERT u. Mitarb. 1993) erstaunt die Häufigkeit, mit der Tiere sowohl bei der ersten wie auch bei der zweiten Beprobung *E.-intestinalis*-Oozysten ausgeschieden. Eine mögliche Erklärung ist, daß bei der ersten Beprobung Patenzen von durch sehr geringe Infektionsdosen ausgelöst, noch nicht vollständig immunisierenden Infektionen erfaßt wurden. Denkbar wäre auch, daß bereits bei der ersten Beprobung massive Infektionen vorlagen, die wegen der verzögerten Darmpassage infolge der Erkrankung zu einer verlängerten Patenz geführt haben könnten (LICOIS u. Mitarb. 1990). Da Ausscheidungen von über 10^9 Oozysten, wie

sie bei Monoinfektionen nur mit *E. intestinalis* erzielt werden können (COUDERT u. Mitarb. 1995), ausschließlich bei der zweiten Beprobung aufgetreten sind (Tabelle 15) und die Prävalenz dieser Art zunahm (Abb. 19), ist die erste Variante als die wahrscheinlichere anzusehen. Die bereits bei der ersten Beprobung mit *E. intestinalis* infizierten Kaninchen hatten damit die Rolle von Multiplikatoren für den übrigen Bestand, vermutlich wäre bei einem verlängerten Untersuchungszeitraum eine vollständige Durchseuchung aller Tiere einer Bodenhaltungsgruppe mit dieser Spezies feststellbar gewesen.

Der starke Zusammenhang im Auftreten von *E. flavescens* bei der ersten und zweiten Beprobung (Kap. 4.1.4) ist angesichts der geringen Immunogenität dieser Art (NORTON u. Mitarb. 1979) eher verständlich als bei *E. intestinalis*, welche die hinteren Dünndarmabschnitte befällt. Generell scheint geringe Immunogenität von im Dickdarm parasitierenden Kokzidien ein Wirte übergreifend einheitliches Muster zu sein. So sind die Dickdarmspezies *E. tenella* beim Huhn und *E. praegensis* der Maus gering immunogen, zeichnen sich aber durch hohe Pathogenität aus (WAKELIN u. ROSE 1990). Dagegen sind Dünndarmkokzidien aufgrund besser kompensierbarer Beeinflussung des Flüssigkeitshaushalts im allgemeinen weniger pathogen und zudem von höherer Immunogenität; *E. intestinalis* nimmt hier aufgrund eines außergewöhnlich hohen Vermehrungspotentials eine Sonderstellung ein (COUDERT u. Mitarb. 1989). Die hohe Prävalenz von *E. flavescens* in der Bodenhaltung (Abb. 19) ist Ausdruck beständiger Reinfektionen mit diesem Erreger. Daß die Befallsstärke zur zweiten Beprobung hin zunahm (Tabelle 15) weist darauf hin, daß sich Tiere einer Bodengruppe bei Infektionen mit dieser Spezies ständig gegenseitig reinfizierten und so den Infektionsdruck beständig erhöhten. Der Rückgang der Befallshäufigkeit in der Käfighaltung (Abb. 19) muß dagegen als Folge eines verminderten Infektionsdrucks aufgetreten sein und kann nicht im Zusammenhang mit einer Immunitätsentwicklung gestanden haben, da deutliche Rückgänge oder gar eine Unterdrückung der Oozystenproduktion bei Reinfektionen mit *E. flavescens* nur schwer zu erreichen sind (NORTON u. Mitarb. 1979; PEETERS u. GEEROMS 1986). Auch bei dieser Haltungsform waren vereinzelt Patenzen mit Oozystenzahlen über 10^7 bzw. 10^8 Oozysten feststellbar (Tabelle 15).

Nicht nur die speziesabhängig variierende Immunisierung der Kaninchen, sondern auch Eigenschaften der Erreger können für die unterschiedliche Prävalenz einzelner Arten verantwortlich sein. Im allgemeinen wird Einstreuhaltung als Risikofaktor angesehen, der Parasitismus begünstigt (MORISSE u. Mitarb. 1999). ZANGER (1987) ist der Auffassung, daß Umgebungsbedingungen wie Feuchtigkeit und Wärme Kokzidienspezies mit längerer Sporulationsdauer begünstigen. Die unter Laborbedingungen ermittelten Sporulationsdauern von *E. intestinalis*, *E. flavescens*, *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* bei 18 °C betragen 105, 120, 115, 60 bzw. 50 Stunden (COUDERT u. Mitarb. 1995). Bis auf die trotz langer Sporulationsdauer abnehmende Prävalenz von *E. magna* läßt sich die der übrigen Arten in der Bodenhaltung (Abb. 19) somit zum Teil auch hieraus erklären. In

Haltungen von Broilerküken auf Tiefstreu wurde eine Verschiebung des Kokzidienspektrums mit erhöhter Prävalenz von Arten mit kleineren Oozysten im Verlauf der Mast beobachtet (STAYER u. Mitarb. 1995). Oozysten von *E. acervulina* sporulieren in Einstreu nur zu 25 % gegenüber 68 % unter optimalen Bedingungen im Labor (GRAAT u. Mitarb. 1994). Auch bei Kaninchenkokzidien darf eine unterschiedliche Widerstandsfähigkeit einzelner Arten gegenüber Umgebungsbedingungen in Einstreu als sicher gelten (BEDRNIK, pers. Mitt.). Die steigende Prävalenz von *E. flavescens* in der Bodenhaltung könnte neben ihrer geringen Immunogenität daher auch in hohen Sporulations- und Überlebensraten dieser Art in der Einstreu begründet liegen.

Neben verringerten täglichen Zunahmen und klinischen Symptomen führte der starke Infektionsdruck mit den beiden hochpathogenen Kokzidienarten des Kaninchens in der Bodenhaltung auch zu einzelnen Todesfällen, und zwar sowohl in einer Hauptuntersuchung (H5), als auch bei nach den Untersuchungen in der VTH aufgestellten vier Monate alten Kaninchen (Kap. 3.3 u. 4.3). Die parasitologische Sektion ergab folgendes Bild: im Mageninhalt waren vergleichsweise geringe Oozystenzahlen der mäßig oder gering pathogenen Spezies *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* nachzuweisen, während im Darminhalt ein starker Befall mit den hochpathogenen Arten *E. intestinalis* und *E. flavescens* vorlag (Kap. 4.3). Leider konnten Oozystenzahlen im Darminhalt nicht mehr bestimmt werden, aufgrund zahlreicher Entwicklungsstadien von Kokzidien in histologischen Schnitten (Abb. 23) muß aber von massiven Infektionen mit diesen Spezies ausgegangen werden. Das vom Befund im Magen- abweichende Artenspektrum im Darminhalt erklärt sich daraus, daß die Kaninchen in der VTH-Bodenhaltung erstmals mit *E. intestinalis* und möglicherweise auch mit *E. flavescens* infiziert wurden. Die Todesfälle ereigneten sich elf Tage nach der Lieferung der Tiere, was der akuten Phase von durch diese Spezies ausgelösten Erkrankungen entspricht (Kap. 2.6). In Folge der Erkrankung sistierte die Futteraufnahme für mehrere Tage. Da der Mageninhalt bei Kaninchen nur infolge der Aufnahme neuen Futters passiv weiterbefördert werden kann (KÖTSCHKE u. GOTTSCHALK 1990), spiegeln die im Inhalt nachgewiesenen Arten das vor der tödlich verlaufenen Erkrankung mit der Zäkotrophe aufgenommene Erregerspektrum wider. *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* stehen somit nicht mit dem durch *E. intestinalis* und *E. flavescens* bedingten, fatalen Krankheitsausgang in Verbindung. Unklar ist der Zeitpunkt der Erstinfektion mit *E. flavescens*. Diese Spezies war in den Proben der Eingangsuntersuchung (Tabelle 12) am seltensten vertreten. Da die Eingangsproben aus unterschiedlichen Aufzuchtkäfigen stammten, kann nicht völlig ausgeschlossen werden, daß die erstmalige Infektion eines Teils der Kaninchen mit dieser hochpathogenen Art in der VTH erfolgte. Auch die Käfighaltung beim Züchter könnte die Befallshäufigkeit mit *E. flavescens* beeinflußt haben, welche in der vorliegenden Untersuchung bei dieser Haltungsform deutlich abfiel (Abb. 19). Da die gelieferten Tiere als Träger von *E. flavescens* zu betrachten sind, ist es aber letztlich unerheblich, ob die vollständige Durchseuchung erst in der VTH erfolgte. In der Bodenhaltung fand diese auf hohem, die Gesund-

heit der Tiere gefährdenden Niveau statt (Tabelle 15; Abb. 19). Auch ZANGER (1987) stellte eine hohe Prävalenz dieser Spezies in mit Einstreu versehenen Haltungssystemen fest.

5.3 Möglichkeiten der Eindämmung von Kokzidien in der Bodenhaltung

Derart schwere, tödlich verlaufende und eine weitere Nutzung der Tiere ausschließende Erkrankungen sind wirtschaftlich inakzeptabel und auch mit den Anforderungen des Tierschutzes, welche zu medizinischer Betreuung von Kaninchen verpflichten (DRESCHER 1994), nicht vereinbar. Hygienische und prophylaktische Bemühungen sollten darauf gerichtet sein, die Kaninchen in der Bodenhaltung zumindest vor schweren Infektionen mit den hochpathogenen Arten zu schützen. Mögliche Abhilfen bestehen in einer Vermeidung bzw. Verminderung der Erreger in diesem Haltungssystem, oder aber in einer Senkung der Suszeptibilität der Kaninchen.

Ein Ausschluß der nur in der Bodenhaltung endemischen *Eimeria intestinalis* kann bei konsequenter Anwendung von Eradikationsmaßnahmen am schnellsten erreicht werden. Hier empfiehlt sich das dreistufige Desinfektionsverfahren, welches sich bei COUDERT und Mitarbeitern (1988 a; Kap. 2.9.1) beim Aufbau einer kokzidienfreien Zucht als wirksam erwies. Auf eine Dampfstrahlreinigung folgt die zwölfstündige Anwendung trockener Hitze und abschließend eine 24stündige Formalinbegasung. Allerdings müßte das Tilgungsprogramm eine sorgfältige Dekontamination von Mitarbeitern, deren Bekleidung und von Personalräumen mit einschließen, damit nicht von einzelnen *E.-intestinalis*-Oozysten erneut eine Infektion von Bodenhaltungsgruppen mit dieser Spezies ausgehen kann. Darüber hinaus wäre eine Zugangssperre für Personen, die privat Kaninchen halten, zu wünschen, um die Einschleppung von Kokzidien zu verhindern (Kap. 2.9.3). Die Tatsache, daß *E. intestinalis* bei den Bodenhaltungskaninchen der dritten Hauptuntersuchung (H3) nicht festgestellt wurde (Kap. 4.1.4), jedoch bei später im selben Raum gehaltenen Kaninchen der vierten Hauptuntersuchung (H4; Tabelle 7) unterstreicht die Bedeutung, die Vektoren bei der Verschleppung von Oozysten von einer zur darauffolgenden Besatzgruppe spielen müssen. Auch REYNA und Mitarbeiter (1983) machen in Geflügelmastbetrieben belebte und unbelebte Vektoren für die Übertragung von Kokzidien von einer Belegung zur nächsten verantwortlich. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß *E. intestinalis* trotz intensiven Umgangs des Untersuchers mit infizierten Tieren und mit oozystenkontaminiertem Kot im Rahmen dieser Studie nicht von der Boden- in die Käfighaltung der VTH verschleppt wurde (Kap. 4.1.4). Die beiden Haltungssysteme befinden sich in zwei unterschiedlichen Gebäuden (Kap. 3.2) und werden von verschiedenen Tierpflegern betreut. Auch ein statistischer Vergleich der qualitativen Ergebnisse aus beiden Systemen zeigt (mit Ausnahme von H3), daß sich die Kaninchen in beiden Gebäuden nicht gegenseitig mit Erregern beeinflussen haben dürften und die unterschiedliche Prävalenz von Kokzidien die Folge von Einflüssen innerhalb der Gruppen gewesen sein muß (Kap. 4.1.4).

Schwieriger ist es, die Folgen von Infektionen mit der zweiten hochpathogenen Art, *E. flavescens*, zu unterbinden, welche vor dem Hintergrund ihrer geringen Immunogenität (Kap. 2.8.4) und möglicherweise spezifischer Eigenschaften ihrer Oozysten in der Bodenhaltung ideale Vermehrungsbedingungen vorfindet (Tabelle 15). Die hygienischen Bedingungen im Bodenhaltungsraum Typ 1 (Abb. 6, 9), wie die Ausführung der Wasserstellen (Abb. 11) sowie die der Futternäpfe (Abb. 10), sind kritisch zu beurteilen. Die Sporulation von Kokzidien im neben der Tränkestelle ausgeschiedenen Kot wird durch übertretendes Wassers vermutlich begünstigt (Kap. 2.4). Frischer Kaninchenkot enthält etwa 30 % Feuchtigkeit (LICOIS u. Mitarb. 1978 a). Trotz Trocknung dürfte dieser Anteil eine Sporulation zulassen. Oozysten von *E. maxima* des Huhns sporulieren besser in trockener als in feuchter Einstreu (WALDENSTEDT u. Mitarb. 2001). Der Einfluß übertretenden Tränkewassers auf den Infektionsdruck sollte deshalb nicht überbewertet werden. Eine Kontamination des Futters mit Kot ist bei den für Hunde konzipierten Näpfen nicht auszuschließen (Abb. 10). Allerdings dürfte bereits jeglicher Kontakt von Kaninchen mit oozystenhaltigem Kot genügen, um eine Infektion auszulösen, da schon die Spray-Applikation frühreifer Oozysten in das leere Nest von Jungkaninchen bei diesen zur Patenz und nachfolgendem Impfschutz führte (DROUET-VIARD u. Mitarb. 1997 b). Vermutlich erfolgt die Aufnahme von am Fell anhaftenden Oozysten beim Putzen und gegenseitigen Belecken (STAUFFACHER 1993) der Tiere. Die Tränke- und Futterstellen im Bodenhaltungsraum Typ 2 (Abb. 6, 12, 13) sind demgegenüber günstiger zu beurteilen. Die etwas unterschiedlichen Bedingungen in beiden Bodenhaltungsräumen könnten dazu geführt haben, daß der Todesfall während der Hauptuntersuchungen in der als einzige in einem Typ-1-Raum aufgestellten Gruppe (H5; Tabelle 7; Kap. 4.3) auftrat.

Für eine frühzeitige Erkennung erkrankter, inappetenter Kaninchen bietet sich in beiden Raumtypen eine restriktive morgendliche anstelle der *ad-libitum*-Fütterung an (FELLER 1996). Letztere leistet einer Vergeudung von Futter durch Herausscharren von Körnern Vorschub. Ob Kaninchen am Boden liegendes und damit potentiell mit Oozysten kontaminiertes Futter fressen, wird unterschiedlich beurteilt (HEATH u. STOTT 1990; TAWFIK u. Mitarb. 1994). Da ein Fütterungsregime bei Kaninchen anderer Altersgruppen positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand oder die Leistung hat (PEETERS u. Mitarb. 1988 c; HARTMANN u. PETERSEN 1995) und nur bei Masttieren ein Teil des Wachstumspotentials nicht ausgeschöpft würde (TAWFIK, pers. Mitt.), ist eine restriktive Fütterung von Versuchskaninchen in Bodenhaltung zu befürworten. Die Trinkwasserversorgung im Bodenhaltungsraum Typ 1 sollte auf kontrolliert befüllte Schalentränken oder auf von Kaninchen gerne akzeptierte Nippeltränken (DRESCHER 1994) umgestellt werden, letztere können bei Verklemmen allerdings ihrerseits Überschwemmungen auslösen (MADRY 1989 b).

Ob diese Maßnahmen allein ausreichen würden, um die Befallsstärke von *E. flavescens* in der Bodenhaltung deutlich zu senken, ist vorsichtig zu beurteilen. Das Haltungssystem könnte baulich modifiziert werden, um einen Verzicht auf die Kokzidien begünstigende Stroh- und Holzgranu-

lateinstreu (MORISSE u. Mitarb. 1999) zu ermöglichen. Eine Realisierung würde allerdings den mit der Bodenhaltung von Kaninchen auf Einstreu verbundenen Kostenvorteil (FELLER 1996) teilweise wettmachen. Die Untersuchungen von MORISSE und Mitarbeitern (1999) zeigten, daß Mastkaninchen Drahtgitterboden als Aufenthaltsort deutlich gegenüber einer mit Einstreu versehenen Fläche bevorzugen. In einem je hälftig mit beiden Belägen versehenen System hielten sich sieben Wochen alte Tiere zu 88,8 % und zehn Wochen alte zu 76,9 % auf der Drahtgitterfläche auf. Zumindest in dieser Altersgruppe entsprechen die Präferenzen der Tiere dem die Vermehrung von Kokzidien beschränkenden Bodentyp. Ein Umbau der Bodenhaltungsräume Typ 1 und Typ 2 (Abb. 6, 9, 12) in mit Drahtgitterböden versehene Gehege wäre denkbar. Für Kaninchen geeignete Spaltenböden, die aufgrund ihrer Tragfähigkeit auch von Menschen betreten werden können, sind beschrieben worden (HORST u. Mitarb. 1999). Bei der technischen Ausführung müßte die Notwendigkeit einer regelmäßigen Entmistung berücksichtigt werden, auch damit die Ammoniakentwicklung aus sich zersetzenden Ausscheidungen in der Raumluft auf für Kaninchen ungefährliche Werte unter 5 ppm (LEBAS u. Mitarb. 1996) begrenzt bleibt. Die Drahtgittergehege bräuchten jedoch nicht die gesamte Raumfläche einzunehmen, nach den gesetzlichen Vorgaben für Käfige würde eine Grundfläche von 6 m² die Aufstallung von 24 Kaninchen bis 3,5 kg gestatten (TIERÄRZTLICHE VEREINIGUNG FÜR TIERSCHUTZ 1997). Auf Drahtgitterrosten mögliche Pododermatitiden treten überwiegend bei schweren, beispielsweise Zuchttieren, und genetisch disponierten Kaninchen auf (DRESCHER u. SCHLENDER-BÖBBIS 1995). Bei den in dieser Untersuchung in Käfigen gehaltenen Tieren waren derartige Erkrankungen nicht festzustellen.

In der vorliegenden Bodenhaltung auf Einstreu könnten inappetente, an Kokzidiose erkrankte Tiere mit im Trinkwasser verabreichten Sulfonamiden oder besser mit Toltrazuril behandelt werden. Die Futteraufnahme von mit *E. flavescens* infizierten Kaninchen sinkt nach dem achten Tag p.i. spürbar und führt zur völligen Inappetenz zwischen dem zehnten und zwölften Tag p.i., während die Wasseraufnahme nie völlig eingestellt wird (GREGORY u. CATCHPOLE 1986). Eine Behandlung mit Toltrazuril am siebten und achten Tag nach Inokulation von $1,25 \times 10^4$ *E. flavescens*-Oozyten, also während später Schizogoniephasen und der Gamogonie, konnte zwar das Auftreten klinischer Symptome nicht verringern, führte aber zu einer Immunität gegenüber Reinfektionen, bei denen keine Todesfälle mehr auftraten (PEETERS u. GEEROMS 1986).

Eine ständige Verabreichung von Antikokzidien mit dem Futter wäre denkbar. Hier würden sich die auch als Futterzusatzstoffe zur Anwendung bei lebensmittelliefernden Kaninchen zugelassenen Substanzen Salinomycin oder Robenidin anbieten. Salinomycin hat in einer Dosierung von 20 mg je Kilogramm (ppm) Futter eine gute Wirkung gegen alle in der VTH aufgetretenen Darmkokzidien. Auch ein Einsatz von Robenidin in einer Dosierung von 66 mg/kg könnte erwogen werden. Trotz des Auftretens resistenter Stämme von *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* besitzt Robenidin noch eine befriedigende Wirkung gegen die in der VTH-Bodenhaltung besonders problema-

tische Spezies *E. flavescens* (PEETERS u. Mitarb. 1988 a; COUDERT u. ZONNEKEYN 2000). Da auch Robenidin-resistente *E.-intestinalis*-Linien beschrieben wurden (COUDERT u. Mitarb. 1989), sollte die Wirksamkeit zu Beginn eines Robenidin-Einsatzes sowie in Abständen von mehreren Monaten parasitologisch kontrolliert oder diese Spezies besser durch die zuvor beschriebenen Maßnahmen aus der Bodenhaltung eliminiert werden.

Eine Anwendung von Pharmaka bei Versuchstieren wird im Hinblick auf deren Nutzung jedoch kritisch beurteilt (FREY 1976), so auch der von Antikokzidia bei Versuchskaninchen (SEEGER 1996). Generell sollte eine Beschreibung des hygienischen Status von Versuchstieren in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der FELASA (NICKLAS u. Mitarb. 2002) erfolgen. Ebenso müssen auch etwaige medikamentelle Behandlungen lückenlos dokumentiert werden (GV-SOLAS 1999). Solche der Informationspflicht des Tierhalters genügende Angaben hinsichtlich Erregerbefalls oder auch medikamenteller Behandlungen könnten aber dazu führen, daß die Aussagekraft von mit an derartigen Tieren durchgeführten Arbeiten in Zweifel gezogen wird.

Eine medikamentenfreie Prophylaxe mit frühreifen Kokzidienstämmen bietet sich in der VTH-Bodenhaltung nicht an, da solche Stämme zwar von *E. intestinalis*, *E. magna*, *E. media* und *E. coecicola* beschrieben wurden (COUDERT u. Mitarb. 1995), nicht aber von der hier besonders kritischen Spezies *E. flavescens*. Der Erfolg einer Immunisierung mit einer hypothetischen frühreifen *E.-flavescens*-Linie wäre angesichts der geringen Immunogenität dieser Art (NORTON u. Mitarb. 1979; PEETERS u. GEEROMS 1986) jedoch fraglich und könnte vermutlich nur durch wiederholte Verabreichung des Impfstammes erzielt werden, die auch bei derartigen Spezies zum Aufbau einer Immunität führt (ROSE 1987).

Die medizinisch befriedigendste Vorbeuge bestünde sicher darin, in der Bodenhaltung wie auch in der Käfighaltung kokzidienfreie Kaninchen zu verwenden. Dies würde Maßnahmen seitens des Lieferanten erfordern. In dessen Zuchtsystem waren bei Absetzkaninchen Durchfälle aufgetreten, so daß eine Tilgung von Kokzidien aus dessen Bestand auch dort Vorteile brächte. Neben der aufwendigen, mit Hysterektomie, Isolatorenhaltung und Handaufzucht verbundenen chirurgischen Methode zur Gewinnung von SPF-Kaninchen wurde von COUDERT und Mitarbeitern (1988 a) ein chemotherapeutisches Verfahren etabliert, mit dem neben der Freiheit von Kokzidien auch eine solche von *Pasteurella multocida* sowie von weiteren unerwünschten Erregern sichergestellt werden konnte. Die große Schwierigkeit bei derartigen Zuchtsystemen besteht darin, den kokzidienfreien Status über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Um die Gefahr von Infektionen zu vermindern, empfehlen COUDERT und Mitarbeiter (1995) deshalb den kontinuierlichen Einsatz von Antikokzidia in der Zuchtkolonie. ROUSSEL und Mitarbeiter (1999) konnten allerdings den kokzidienfreien Status von Zuchtkaninchen in einem Barrierensystem über Jahre sicherstellen, auch ohne daß die Tiere medikamentell behandelt worden wären.

Ähnliche Probleme stellen sich natürlich auch bei den Abnehmern der Tiere, den Versuchstierhaltungen. Zunächst müßte hier durch ein sorgfältig geplantes Desinfektionsprogramm die Beseitigung bzw. Abtötung aller Oozysten aus Haltungsräumen und Käfigen, von unbelebten Vektoren sowie vom Personal und deren Bekleidung erreicht werden. Dies ist in Versuchstierhaltungen, in denen in der Regel verschiedene Tiere von mehreren unterschiedlichen Versuchsleitern benötigt werden, unter Umständen nicht innerhalb eines einzigen Tilgungsprogramms zu realisieren, sondern müßte in mehreren Schritten und Räumen erfolgen, die sukzessive zu dekontaminieren wären. Besonders während dieser Phase wäre eine peinliche Trennung der bereits kokzidienfreien Gruppen von den „unreinen“, infizierten Kaninchen einschließlich des sie betreuenden Personals erforderlich. Vor einer vollen Belegung desinfizierter Haltungsräume sollten diese deshalb, soweit dies vom Platzbedarf her realisierbar ist, für einige Wochen mit Sentinel-Tieren belegt werden, die regelmäßig parasitologisch zu untersuchen sind. Die Tatsache, daß in Versuchstierhaltungen der Einsatz von Pharmaka wie Antikokzidia unerwünscht ist, nimmt den Verantwortlichen dieses in Zuchtsystemen durchaus einsetzbare Instrument zur Aufrechterhaltung eines kokzidienfreien Status. Die gemessen am Bestehen eines geschlossenen Zuchtsystems kurze Nutzung von Kaninchen im Versuch bietet aber die Möglichkeit, bei etwaigen Kontaminationen eines bis dahin kokzidienfreien Bestandes erneut ein Tilgungsprogramm durchzuführen. Bei einer räumlichen und personellen Trennung der Haltungen wären zunächst vermutlich nur einzelne Einheiten von einer Kontamination betroffen, die sich separat und leichter desinfizieren ließen. Einem solchen Aufwand stehen Einsparungen gegenüber, da sich eine Bodenhaltung von Kaninchen mit niedrigen Investitions- und verminderten Personalkosten realisieren läßt (FELLER 1996). Eine Verwendung kokzidienfreier Tiere würde nicht nur potentielle Probleme in der Bodenhaltung ausräumen, sondern würde den SPF-Status aller, also auch den von der VTH in Käfigen gehaltenen Kaninchen, klarer definieren. Teilweise werden Anforderungen an Versuchskaninchen aber auch weniger streng gestellt. So praktizierte FELLER (1996) auch bei für Toxizitätsstudien bestimmten Tieren Bodenhaltung. Für diese wird in den Richtlinien der OECD (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT 1993) die individuelle Unterbringung empfohlen, in der VTH erfolgt sie in Zweierkäfigen (Kap. 3.2).

5.4 Schlußfolgerungen

Während der Untersuchungen wurde die Bodenhaltung auf Einstreu subjektiv als eine kaninchen-typischen Verhaltensweisen besser entsprechende Unterbringung empfunden als die Käfighaltung. Es sind jedoch hygienische Probleme hinsichtlich des Infektionsstatus zutage getreten, die eine Nutzung der Tiere gefährden können und die ihrerseits tierschutzrelevante Fragen aufwerfen. Welche der aufgezeigten Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsrisikos in Versuchstierhaltungen umgesetzt werden können, muß unter Berücksichtigung des Nutzungszwecks und der Möglichkeiten von den Verantwortlichen der jeweiligen Einrichtung entschieden werden.

6. Zusammenfassung

Kokzidien des Kaninchens (*Oryctolagus cuniculus*) – Verlauf natürlicher Infektionen bei Boden- und Käfighaltung in einer Versuchstiereinheit

Torsten Kühn

Institut für Parasitologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Juni 2003

Bibliographische Angaben:

102 Seiten, 29 Abbildungen, 30 Tabellen, 243 Literaturangaben, sieben Anhänge.

Aus Gründen des Tierschutzes wird die Bodenhaltung von Kaninchen gefordert, obwohl Fragen hinsichtlich möglicher hygienischer Probleme dieser Haltungsform ungeklärt sind. In dieser Studie wurde untersucht, ob Kaninchen in der Bodenhaltung einer Versuchstiereinheit einem erhöhten Risiko durch Kokzidienbefall ausgesetzt sind als Tiere in herkömmlichen Käfigsystemen.

Bei über fünf Monate alten Kaninchen in Bodengruppen traten keine gesundheitlichen Probleme durch Kokzidien auf. Dieser Befund wurde in Voruntersuchungen parasitologisch bestätigt, die Prävalenz und die Befallsstärke von Kokzidien waren bei Kaninchen in Bodengruppen vergleichbar mit denen in Käfigen mit Gitterrosten.

In Hauptuntersuchungen wurden acht bis elf Wochen alte Kaninchen bestellt und über einen Zeitraum von fünf Wochen beprobt. 75 Tiere wurden in fünf Bodengruppen, 90 in Käfige mit je zwei Kaninchen aufgestellt. Zu jeweils 47 Tieren lagen Kotproben aus den Aufzuchtkäfigen des Züchters vor. Proben dieser Eingangsuntersuchung lieferten Vergleichswerte für die nachfolgenden Beprobungen. Beginnend mit dem neunten Tag nach der Aufstallung wurden 96-Stunden-Kotproben von zu diesem Zweck in Stoffwechselkäfige gesetzten Kaninchen gewonnen. Im Verlauf von zwölf Tagen wurden sämtliche Tiere einer Bodenhaltungsgruppe beprobt, ebenso die zeitgleich in Käfigen aufgestellten Kaninchen. Mit dem 23. Tag nach der Aufstallung wurde dieses Beprobungsschema wiederholt. Bis zum 35. Tag lagen damit von jedem der 75 Tiere aus den Bodengruppen und den 90 Kaninchen aus Käfigen zwei im Abstand von 14 Tagen gewonnene Kotproben vor.

Oozysten in positiven Proben wurden anhand morphologischer Kriterien identifiziert und die Befallsstärken mit einer modifizierten Zähltechnik nach McMaster bestimmt.

In den Eingangsproben vom Züchter sowie in denen aus der Käfighaltung wurden Oozysten von *Eimeria flavescens*, *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* festgestellt. In vier der fünf Bodengruppen trat darüber hinaus *E. intestinalis* auf. Die Befallshäufigkeit war bei den Tieren aus Bodengruppen auf Einstreu erheblich höher als bei denen aus Käfigen. Bei der qualitativen Untersu-

chung enthielten 140 von 149 Proben aus der Bodenhaltung Kokzidien, jene aus der Käfighaltung nur bei 90 von 180 Proben. Auch die Befallsintensität lag in der Bodenhaltung deutlich höher. Im 96-Stunden-Gesamtkot waren bei nur zwei Proben aus der Käfighaltung mehr als 10^8 Oozysten nachweisbar. Dagegen trat diese Befallsstärke bei 42 Proben aus der Bodenhaltung auf, bei denen meist *E. flavescens* dominierte. Die Prävalenz dieser Spezies sowie die von *E. intestinalis* stieg bei den Bodenhaltungstieren an, während die von *E. magna*, *E. media* und *E. perforans* sank. Bei den Kaninchen aus der Käfighaltung sank die Prävalenz aller Arten von der Eingangsuntersuchung über die erste und zweite Beprobung.

Bei den Tieren in den Bodengruppen waren die Gewichtszunahmen infolge der Kokzidieninfektionen um ein Drittel gegenüber den für die verwendete Kaninchenrasse typischen Werten reduziert. In den Bodenhaltungsgruppen waren klinisch regelmäßig Durchfälle zu beobachten. Einrichtungsgegenstände in den Haltungsräumen waren mit Durchfallkot verschmutzt. Während der Einzeltierbeprobungen zeigten aus der Bodenhaltung stammende Kaninchen vereinzelt Durchfälle. Ein Tier starb am 30. Tag nach Aufstallung in eine Bodengruppe. Die Sektion ergab massiven Befall mit *E. intestinalis* und *E. flavescens*. Weitere Todesfälle mit vergleichbaren parasitologischen Befunden traten bei älteren Kaninchen zehn Tage nach der Aufstallung in eine Bodengruppe auf. Andere Krankheitsursachen ließen sich aufgrund des hygienischen Status der Tiere und des klinischen Bildes ausschließen.

In der Bodenhaltung war der Infektionsdruck mit Kokzidien so hoch, daß Kaninchen verendeten und aus Tierschutzgründen der Käfighaltung der Vorzug zu geben wäre. Um eine risikolose Haltung von mit Kokzidien infizierten SPF-Kaninchen in tiergerechten Gruppen zu erlauben, wird die einstreulose Unterbringung auf Gitterrosten oder die Anwendung von Antikokzidia empfohlen. Die Verwendung kokzidienfreier Kaninchen könnte dagegen jegliche Gefährdung durch diese Erreger ausschließen und den SPF-Status der Versuchstiere in Boden- wie in Käfighaltung klarer definieren.

Die Differentialdiagnostik von Kokzidien des Kaninchens sowie die Biologie der Erreger und ihre Pathogenität wird in der Literaturübersicht dargestellt. Der aktuelle Stand von Bekämpfungsmaßnahmen wie der Einsatz von Antikokzidia vor dem Hintergrund von Resistenzen und die Entwicklung von Impfstoffen werden besprochen.

7. Summary

Coccidia of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) – the course of natural infections in floor-pen and cage housing systems of a laboratory animal unit

Torsten Kühn

Institute of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

June 2003

Bibliographical details:

102 pages, 29 figures, 30 tables, 243 references, seven appendices.

For reasons of animal wellbeing, housing rabbits in floor-pens is preferred, despite little known possible hygienic implications. In this study, it has been investigated if rabbits in floor-pens exhibit a higher risk of coccidial infection than the ones housed in conventional metal-cages.

In rabbits older than five months, no adverse effect of coccidia on the sanitary condition of animals housed in floor-pens was observed. These clinical observations were confirmed parasitologically in a preliminary trial which revealed similar prevalence and coccidial load in group- and cage-housed rabbits.

In the main trials, faecal samples of eight- to eleven-week-old rabbits were ordered and more samples were taken over a period of five weeks. 75 rabbits were housed in five different floor-pen groups, 90 were placed in cages with two animals in each. The breeder provided faecal samples corresponding to 47 rabbits in each of the two housings. These samples provided reference values for the main trials. Beginning with the ninth day after being housed in either way, the first rabbits were placed in isolators for 96 hours to obtain faecal samples. Within twelve days, each animal in either group had been sampled. This scheme was repeated from day 23 to 35. Thus, 35 days after the rabbits had been placed into their respective housing, two faecal samples of each of the 75 litter-housed and of the 90 cage-housed rabbits obtained biweekly were available.

In positive samples, morphological criteria were used to identify oocysts, and a modified McMaster counting technique was applied to analyze the intensity of infection.

In faecal samples provided by the breeder and from cage-housed rabbits, oocysts of *Eimeria flavescens*, *E. magna*, *E. media* and *E. perforans* were identified. Beyond this, *E. intestinalis* was found in samples of four of the five floor-housed rabbit groups. The rates of infection in litter-groups exceeded those of the cage-housed animals. Qualitative analyses revealed coccidia in 140 out of 149 samples of the litter-groups, but only in 90 out of 180 samples from cage-housed animals. The intensity of infection were much higher in the floor-pen groups as well. In faeces from 96-hours-sampling-intervals, only in two samples from cage-housed animals did total oocyst

counts exceed 10^8 . In contrast to this, elevated infection rates with 10^8 or more oocysts were found in 42 samples of the litter groups. The greater part of these samples was dominated by *E. flavescens*. In rabbits housed in floor-pens, the prevalence of *E. flavescens* and *E. intestinalis* increased, whereas *E. magna*, *E. media* and *E. perforans* diminished. In cage-housed rabbits, the prevalence of all species decreased from the breeder's samples through the first and second sampling.

Average daily weight gain in group-housed rabbits was reduced by one third below values typical of this breed due to coccidian infection. In the floor-pen groups, diarrhea could be clinically observed in a regular manner. Traces of faeces caused by diarrhea were found on the objects in the stables, as well as in some isolators while the samples were being taken. One animal died 30 days after being housed in a litter group. Pathological examination revealed considerable infection with *E. intestinalis* and *E. flavescens*. Deaths with similar parasitological results also occurred in another litter group with older animals being housed there for ten days. Other causes of disease were eliminated because of the hygienic status of the animals and due to their clinical assessment.

In floor-pens, the intensity of infection was so high that animals died. Thus, from an animal welfare point of view, cage-housing should possibly be preferred. To allow keeping rabbits infected with coccidia in groups with little risk, housing on metal rod floorings or the administration of anticoccidials is recommended. Employing coccidia-free rabbits would, however, diminish any risk by these infectious agents. Moreover, the standardization of SPF-animals in both housings, in litter-groups and in cages as well, would be improved if coccidia-free rabbits were employed.

The species diagnostics of rabbit coccidia, their biology and pathogenicity are reported upon in the bibliography. Recent efforts to control coccidiosis, such as medication considering drug resistance, and vaccines, are also mentioned.

8. Literaturverzeichnis

- ANADÓN, A., u. M.R. MARTÍNEZ-LARRAÑAGA (2000):
The use of drugs in rabbit meat production: benefits and risks.
7th World Rabbit Congr., Valencia 2000, Vol. B, Ber., 167 - 184
- APPEL, K.-R., H. BUSSE, K.-D. SCHULZ u. W. WILK (1971):
Beitrag zur Handaufzucht von gnotobiotischen und SPF-Kaninchen
Z. Versuchstierk. 13, 282 - 290
- BEDRNIK, P., T. HIEPE, D. MIELKE u. U. DRÖSSIGK (1995):
Antigens and immunisation procedures in the development of vaccines against poultry coccidiosis.
In: J. ECKERT, R. BRAUN, M. SHIRLEY u. P. COUDERT (Hrsg.): COST 89/820
Biotechnology. Guidelines on Techniques in Coccidiosis Research.
European Commission, Directorate-General XII, Science, Research and Development,
Agriculture Biotechnology, Brüssel, Luxemburg, 176 - 189
- BREWER, N.R., u. L.J. CRUISE (1994):
Physiology.
In: P.J. MANNING, D.H. RINGLER u. C.E. NEWCOMER (Hrsg.):
Biology of the Laboratory Rabbit.
2. Aufl. Academic Press, San Diego, London, 63 - 70
- BUDAVARI, S. (Hrsg.) (1989):
The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.
11th Ed., Merck Inc., Rahway, USA
- BUNDESAMT FÜR VETERINÄRWESEN (1993):
Richtlinien über das Halten von Versuchstieren in Stoffwechselkäfigen und Stoffwechselboxen.
Vom 29. Nov. 1993
Eidg. Drucksachen- und Materialzentrale Bern, Richtlinie Tierschutz 2.06 (800.116-2.06), 1 - 7
- CANTEY, J.R., u. R.K. BLAKE (1977):
Diarrhea due to *Escherichia coli* in the rabbit: a novel mechanism.
J. Infect. Dis. 135, 454 - 462
- CARRUTHERS, V.B., u. L.D. SIBLEY (1996):
Sequential protein secretion from three distinct organelles of *Toxoplasma gondii* accompanies
invasion of human fibroblasts.
Eur. J. Cell Biol. 73, 114 - 123
- CATCHPOLE, J., u. NORTON, C.C. (1979):
The species of *Eimeria* in rabbits for meat production in Britain.
Parasitology 79, 249 - 257
- CERÉ, N., D. LICOIS u. J.F. HUMBERT (1995):
Study of the inter- and intraspecific variation of *Eimeria* spp. from the rabbit using random
amplified polymorphic DNA.
Parasitol. Res. 81, 324 - 328

CHEEKE, P.R. (1994):

Nutrition and nutritional diseases.

In: P.J. MANNING, D.H. RINGLER u. C.E. NEWCOMER (Hrsg.):

Biology of the Laboratory Rabbit.

2. Aufl. Academic Press, San Diego, London, 321 - 333

CHEISSIN, E. M. (1972):

Life Cycles of Coccidia of Domestic Animals.

University Park Press, Baltimore, 130 - 132; 211 - 218

COUDERT, P. (1973):

Effet de la température de sporulation sur le pouvoir pathogène des *Eimeria*.

Compt. Rend. Journées Rech. Avic. Cunic., Paris Déc. 1973, 43 - 47

COUDERT, P. (1975):

Les coccidioses.

In: Le Lapin (Règles d'élevage et d'hygiène).

Ministre de l'agriculture, Issy-les-Moulineaux, 143 - 155

(Informations techniques des Services vétérinaires Nos. 51 à 54)

COUDERT, P. (1978):

Les coccidioses du lapin. Essais de traitements.

Cuniculture 5, 119 - 122

COUDERT, P. (1979):

Comparison of pathology of several rabbit coccidia species and their control with robenidine.

Int. Symp. Coccidia, Prague 1979, 159 - 163

COUDERT, P. (1981):

Chemoprophylaxe von Darm- und Gallengangskokzidiosen beim Kaninchen.

4. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1981, Ber., 106 - 119

COUDERT, P. (1990):

Efficacité du Diclazuril (R) contre deux coccidioses graves du lapin et tolérance.

5èmes Journées Rech. Cunic., Paris 1990, Comm. 26, 1 - 8

COUDERT, P. (1993):

Potentials of precocious *Eimeria* strains for vaccination of rabbits against coccidiosis.

14th Int. Conf., World Assoc. f. Advancement of Vet. Parasitology, Cambridge 1993, Ber., 382

COUDERT, P., G. DÖLL u. U. DÜRR (1972):

Zur Ultraschallresistenz der Oocysten von *Eimeria stiedai* (Sporozoa, Coccidia).

Ann. Réch. Vét. 3, 551 - 570

COUDERT, P., u. U. DÜRR (1972):

Action de l'ultracentrifugation sur les caractères morphologiques du sporonte d'*Eimeria stiedai*.

C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. D, Sciences naturelles, 274, 1573 - 1574

COUDERT, P., D. LICOIS u. J. BESNARD (1988 a):

Establishment of a specified pathogen free breeding colony (SPF) without hysterectomy and hand-rearing procedures.

4th Congr. World Rabbit Science Association, Budapest 1988, Ber., 137 - 145

COUDERT, P., D. LICOIS u. F. DROUET-VIARD (1995):

Eimeria species and strains of rabbits.

In: J. ECKERT, R. BRAUN, M. SHIRLEY u. P. COUDERT (Hrsg.): COST 89/820

Biotechnology. Guidelines on Techniques in Coccidiosis Research.

European Commission, Directorate-General XII, Science, Research and Development, Agriculture Biotechnology, Brüssel, Luxemburg, 52 - 73

COUDERT, P., D. LICOIS, F. DROUET-VIARD, F. PROVÔT u. M. BOIVIN (1989):

Some peculiarities of rabbit coccidiosis.

In: P. YVORÉ (Hrsg.): *Coccidia and Intestinal Coccidiomorphs*.

INRA, Paris, 481 - 488

COUDERT, P., D. LICOIS u. F. PROVÔT (1976):

Etude comparée de quatre coccidioses intestinales du lapin: pathogénicité, bilan économique, chimioprévention et chimiothérapie.

1er Congrès Int. Cunic., Dijon 1976, 168 - 175

COUDERT, P., D. LICOIS u. F. PROVÔT (1988 b):

Differential Diagnosis of *Eimeria* species from the rabbit.

Proc. 4th Congr. World Rabbit Science Association, Budapest 1988, Vol. 2, 480

COUDERT, P., D. LICOIS, F. PROVÔT u. F. DROUET-VIARD (1993):

Eimeria sp. from the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): pathogenicity and immunogenicity of *Eimeria intestinalis*.

Parasitol. Res. 79, 186 - 190

COUDERT, P., D. LICOIS u. A. STREUN (1979):

Characterization of *Eimeria* species: I. Isolation and study of pathogenicity of a pure strain of *Eimeria perforans* (LEUCKART, 1879; SLUITER and SWELLENGREBEL, 1912).

Z. Parasitenk. 59, 227 - 234

COUDERT, P., D. LICOIS u. V. ZONNEKEYN (2000):

Epizootic rabbit enterocolitis and coccidiosis: a criminal conspiracy.

7th World Rabbit Congr., Valencia 2000, Vol. B, Ber., 215 - 218

COUDERT, P., M. NACIRI, F. DROUET-VIARD u. D. LICOIS (1991):

Mammalian coccidiosis: natural resistance of suckling rabbits.

2nd Conf. COST-Action 89, Münchenwiler/ Schweiz 1991, 1

COUDERT, P., u. C.C. NORTON (1979):

Eimeria flavescens MAROTEL G. et GUILHON J., 1941 is a true coccidium of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*).

Int. Symp. Coccidia, Prague 1979, 164

COUDERT, P., u. F. PROVÔT (1976):

Biologie des *Eimeria*: incidence sur l'épidémiologie et la méthodologie de l'étude des coccidioses.
1er Congrès Int. Cunic., Dijon 1976, Comm. 39, 166 - 167

COUDERT, P., u. F. PROVÔT (1988):

Lasalocid: tolerance for the rabbit and activity against *E. flavescens* and *E. intestinalis*.
Proc. 4th Congr. World Rabbit Science Association, Budapest 1988, Vol. 2, 418 - 427

COUDERT, P., J. VAISSAIRE u. D. LICOIS (1978):

Étude de l'évolution de quelques paramètres sanguins chez les lapereaux atteints de coccidiose intestinale.

Recl. Méd. Vét. 154, 437 - 440

COUDERT, P., P. YVORÉ u. F. PROVÔT (1973):

Sporogonie d'*Eimeria stiedai* (LINDEMANN 1865) KISSKALT et HARTMANN 1907.
Ann. Rech. Vét. 4, 371 - 388

COUDERT, P., u. V. ZONNEKEYN (2000):

The anticoccidial activity of Cycostat 66G against coccidiosis in fattening rabbits.
7th World Rabbit Congr., Valencia 2000, Vol. B, Ber., 225 - 231

CRUISE, L.J., u. N.R. BREWER (1994):

Anatomy.

In: P.J. MANNING, D.H. RINGLER u. C.E. NEWCOMER (Hrsg.):

Biology of the Laboratory Rabbit.

2. Aufl. Academic Press, San Diego, London, 47 - 61

DELONG, D., u. P.J. MANNING (1994):

Bacterial diseases.

In: P.J. MANNING, D.H. RINGLER u. C.E. NEWCOMER (Hrsg.):

Biology of the Laboratory Rabbit.

2. Aufl. Academic Press, San Diego, London, 129 - 170

DRESCHER, B. (1994):

Tiergerechte Kaninchenhaltung.

24. Semin. Zentr. Tierlaborat., Berlin 1994, Ber., 102-108

(Tierlaboratorium 17.)

DRESCHER, B., u. I. SCHLENDER-BÖBBIS, (1995):

Pododermatitis beim Kaninchen.

9. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1995, 278 - 282

DRÖSSIGK, U. D. MIELKE u. R. JUNGSMANN (1993):

Beeinflussung entwicklungsbiologischer Eigenschaften von *Eimeria tenella* nach Strahlenattenuierung.

Monatsh. Veterinärmed. 48, 315 - 318

DROUET-VIARD, F., P. COUDERT, D. LICOIS u. M. BOIVIN (1995):

Vaccination of rabbits against coccidiosis with precocious *Eimeria* lines.

Vet. Res. 26, 216 - 217

- DROUET-VIARD, F., P. COUDERT, D. LICOIS u. M. BOIVIN (1997 a):
Acquired protection of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) against coccidiosis using a precocious line of *Eimeria magna*: effect of vaccine dose and age of vaccination.
Vet. Parasitol. 69, 197 - 201
- DROUET-VIARD, F., P. COUDERT, D. LICOIS u. M. BOIVIN (1997 b):
Vaccination against *Eimeria magna* coccidiosis using spray dispersion of precocious line oocysts in the nest box.
Vet. Parasitol. 70, 61 - 66
- DROUET-VIARD, F., P. COUDERT, C. ROUX, D. LICOIS u. M. BOIVIN (1996):
Étude de la résistance acquise par la lapine reproductrice immunisée avec une lignée précoce d'*Eimeria magna* et de sa transmission à sa portée.
World Rabbit Sci. 4, 159 - 163
- DROUET-VIARD, F., D. LICOIS, F. PROVÔT u. P. COUDERT (1989):
Preliminary study of the migration of sporozoites of *E. intestinalis* using monoclonal antibodies.
In: P. YVORÉ (Hrsg.): Coccidia and Intestinal Coccidiomorphs.
INRA, Paris, Summaries of the posters (Suppl.), 7
- DROUET-VIARD, F., D. LICOIS, F. PROVÔT u. P. COUDERT (1994):
The invasion of the rabbit intestinal tract by *Eimeria intestinalis* sporozoites.
Parasitol. Res. 80, 706 - 707
- DÜRR, M. (1972):
Life cycle of *Eimeria stiedai*.
Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 22, 101 - 103
- DÜRR, U. (1974):
Sporogonie und Resistenz der Oocysten.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 81, 93 - 96
- DÜRR, U., u. PELLÉRDY, L. (1969):
The susceptibility of suckling rabbits to infection with coccidia.
Acta Vet. Acad. Sci. Hung. 19, 453 - 462
- ECKERT, J., M. TAYLOR, J. CATCHPOLE, D. LICOIS, P. COUDERT u. H. BUCKLAR (1995):
Morphological characteristics of oocysts.
In: J. ECKERT, R. BRAUN, M. SHIRLEY u. P. COUDERT (Hrsg.):
COST 89/820 Biotechnology. Guidelines on Techniques in Coccidiosis Research.
European Commission, Directorate-General XII, Science, Research and Development,
Agriculture Biotechnology, Brüssel, Luxemburg, 103 - 119
- ENIGK, K. (1979):
Resistenz der Dauerformen von Endoparasiten der Haustiere.
Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 92, 491 - 497

ENTZEROTH, R., H. KERCKHOFF u. A. KÖNIG (1992):

Microneme secretion in coccidia: confocal laser scanning and electron microscope study of *Sarcocystis muris* in cell culture.

J. Eur. Cell Biol. 59, 405 - 413

ESSLINGER, J., u. H. BLOBEL (1993):

Pasteurella multocida-Infektionen in Kaninchenbeständen: Vergleich von bakteriologischem und serologischem (ELISA) Nachweis.

8. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1993, Ber., 215 - 219

EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT (1970):

Richtlinie des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung (70/524/EWG). Konsolidierte Fassung vom 15. Mai 2002.

Amtsblatt EG Nr. L 270, 36

EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT (1986):

Richtlinie des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftlichen Zwecke verwendeten Tiere.

Amtsblatt EG Nr. L 358, 15 - 23

FELLER, W. (1996):

Gruppenhaltung von Kaninchen im Experiment.

26. Semin. Zentr. Tierlaborat., Berlin 1996, Ber., 85 - 92

(Tierlaboratorium 19.)

FERNANDO, M.A. (1982):

Pathology and pathogenicity.

In: P.L. LONG (Hrsg.): The Biology of the Coccidia.

Verlag Arnold, London, 292 -293

FERNANDO, M.A., M.E. ROSE u. B.J. MILLARD (1987):

Eimeria spp. of domestic fowl: the migration of sporozoites intra- and extra-enterically.

J. Parasitol. 73, 561 - 567

FERRERO, E., u. T. CIVERA (1987):

La cryptosporidiosi del coniglio.

Riv. Coniglicoltura 24, Nr. 6, 45 - 47

FIEGE, N., D. KLATTE, D. KOLLMANN, H. ZAHNER u. H.-J. BÜRGER (1992):

Eimeria bovis in cattle: colostral transfer of antibodies and immune response to experimental infections.

Parasitol. Res. 78, 32 - 38

FIORAMONTI, J., J.M. SORRAING, D. LICOIS u. L. BUENO (1981):

Intestinal motor and transit disturbances associated with experimental coccidiosis (*Eimeria magna*) in the rabbit.

Ann. Rech. Vét. 12, 413 - 420

FITZGERALD, P.R. (1972):

Efficacy of monensin or amprolium in the prevention of hepatic coccidiosis in rabbits.
J. Protozool. 19, 332 - 334

FITZGERALD, P.R. (1974):

Results of blood transfusions from donor rabbits infected with *Eimeria stiedai* to recipient coccidia-free rabbits.
J. Protozool. 21, 336 - 338

FREY, H.-H. (1976):

Pharmakotherapie in Versuchstierbeständen.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 83, 379 - 380

GALLAZZI, D., u. R. FERRI (1990):

Ricerche sull'efficacia dell'anticoccidico Diclazuril-Clinacox.
Assalzo, Quaderno n. 45/ 90, Ber., 29 - 63

GALLOUIN, F. (1995):

Particularités physiologiques et comportementales du lapin.
In: J. BRUGÈRE-PICOUX (Hrsg.):
Pathologie du Lapin et des Rongeurs domestiques.
2ème Éd., Éd. Chaire, Maisons-Alfort, 13 - 19

GEBERT, A, u. H. BARTELS (1995):

Ultrastructure and protein transport of M cells in the rabbit cecal patch.
Anat. Rec. 241, 487 - 495

GOUET, P., u. G. FONTY (1979):

Changes in the digestive microflora of holoxenic rabbits from birth until adulthood.
Ann. Biol. anim. Biochim. Biophys. 19, 553 - 566

GRAAT, E.A.M., A.M. HENKEN, H.W. PLOEGER, J.P.T.M. NOORDHUIZEN u. M.H. VERTOMMEN (1995):

Rate and course of sporulation of oocysts of *Eimeria acervulina* under different environmental conditions.
Parasitology 108, 497 - 502

GREGORY, M.W., u. J. CATCHPOLE (1986):

Coccidiosis in rabbits: the pathology of *Eimeria flavescens* infection.
Int. J. Parasitol. 16, 131 - 145

GRÈS, V., S. MARCHANDEAU u. I. LANDAU (2000):

The biology and epidemiology of *Eimeria exigua*, a parasite of wild rabbits invading the host cell nucleus.
Parassitologia 42, 219 - 225

GRÈS, V., S. MARCHANDEAU u. I. LANDAU (2002):

Description d'une nouvelle espèce d'*Eimeria* (Coccidia, Eimeridea) chez le lapin de garenne *Oryctolagus cuniculus* en France.
Zoosystema 24, 203 - 207

GV-SOLAS (1977):

Liste von Erregern zur Spezifizierung bei SPF-Versuchstieren

Ges. f. Versuchstierkde. (Soc. Lab. Anim. Science), Nr. 2, Basel

GV-SOLAS (1988):

Planung und Struktur von Versuchstierbereichen tierexperimentell tätiger Institutionen.

4. Aufl., Ges. f. Versuchstierkde. (Soc. Lab. Anim. Science), Nr. 1, Biberach a.d. Riss

GV-SOLAS (1989):

Mikrobiologische Diagnostik bei Laboratoriumstieren.

Ges. f. Versuchstierkde. (Soc. Lab. Anim. Science), Nr. 11, Biberach a.d. Riss

GV-SOLAS (1993):

Betreiben von Versuchstiereinrichtungen.

Ges. f. Versuchstierkde. (Soc. Lab. Anim. Science), Nr. 12, Biberach a.d. Riss

GV-SOLAS (1999):

Prophylaktische und therapeutische Massnahmen bei Infektionen kleiner Versuchstiere.

Ges. f. Versuchstierkde. (Soc. Lab. Anim. Science), Hygieneausschuß, Hannover

HARTMANN, J., u. J. PETERSEN (1995):

Vergleichende Untersuchungen zur Reproduktionsleistung von während der Aufzuchtphase restriktiv und ad libitum gefütterten Zuchthäsinnen.

9. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1995, Ber., 97 - 105

HEATH, M., u. E. STOTT (1990):

Housing rabbits the unconventional way.

Anim. Technol. 41, 13 - 25

HEINZEL, F.P. (1995):

Th1 and Th2 cells in the cure and pathogenesis of infectious diseases.

Curr. Opin. Infect. Dis. 8, 151 - 155

HENDRICKX, W., L. BOLS u. J. WITTE (1994):

Passage d'un statut conventionnel au statut „minimal disease level“ dans une exploitation cunicole.

Évaluation des performances zootechniques cinq ans plus tard.

6èmes Journées Rech. Cunic., La Rochelle 1994, Tome 1, 73 - 80

HEYDORN, A.-O. (1970):

Versuche zur adoptiven Übertragung der Immunität gegen *Eimeria nieschulzi* (DIEBEN, 1924) durch Lymphozyten.

Berlin, Freie Univ., Fachb. Veterinärmed., Diss.

HORST, F., N. JEHL u. P.F. KOEHL (1999):

Influence du mode d'élevage (cage ou parc) sur les performances de croissance et les qualités bouchères des lapins de race Normande.

8èmes Journées Rech. Cunic., Paris 1999, Ber., 71 - 74

HORTON, R.J. (1967):

The route of migration of *Eimeria stiedea* (LINDEMANN 1865) sporozoites between the duodenum and bile ducts of the rabbit.

Parasitology 57, 9 - 17

HULS, W.L., D.L. BROOKS u. D. BEAN-KNUDSEN (1991):

Response of adult New Zealand White rabbits to enrichment objects and paired housing.

Lab. Anim. Sci. 41, 609 - 612

JEFFERS, T.K. (1975):

Attenuation of *Eimeria tenella* through selection for precociousness.

J. Parasitol. 61, 1083 - 1090

JEFFERS, T.K., u. P.L. LONG (1984):

Immunogenicity of *Eimeria tenella* Sporozoites.

J. Protozool. 31, 10A

JENKINS, M.C. (1998):

Progress on developing a recombinant coccidiosis vaccine.

Int. J. Parasitol. 28, 1111 - 1119

JENKINS, M.C., P.C. AUGUSTINE, J.R. BARTA, M.D. CASTLE u. H.D. DANFORTH (1991 a):

Development of resistance to coccidiosis using X-irradiated *Eimeria acervulina* oocysts.

Exp. Parasitol. 72, 285 - 293

JENKINS, M.C., P.C. AUGUSTINE, H.D. DANFORTH u. J.R. BARTA (1991 b):

X-irradiation of *Eimeria tenella* oocysts provides direct evidence that sporozoite invasion and early schizont development induce a protective immune response(s).

Infect. Immun. 59, 4042 - 4048

JILGE, B. (1979):

Die Anpassung des circadianen Caecotrophierhythmus des Kaninchens an unterschiedliche Licht-Dunkelprogramme.

3. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1979, Ber., 89 - 95

JOYNER, L.P., J. CATCHPOLE u. S. BERRETT (1983):

Eimeria stiedai in rabbits: the demonstration of responses to chemotherapy.

Res. Vet. Sci. 34, 64 - 67

KESSEL, J.F. (1929):

The *Eimeria* species of domestic rabbits.

J. Parasitol. 15, 100

KESSEL, J.F., u. H.A. JANKIEWICZ (1931):

Species differentiation of the coccidia of the domestic rabbit based on a study of the oocysts.

Am. J. Hyg. 14, 304 - 324

KLUGE, K., u. F.R. UNGEMACH (2000):

Arzneiliche Versorgung Lebensmittel liefernder Tiere: Alle nach EU-Recht erlaubten Wirkstoffe und ihre Zulassung in Deutschland. Fassung vom 17. Januar 2003.

Dtsch. Tierärztebl. 48, Nr.6 (Suppl.), 1-26

KÖHLER, D. (1989):

Grundprinzipien der Versuchstierzucht

In: H. HEINECKE (Hrsg.): Angewandte Versuchstierkunde.

Verlag Fischer, Jena, 40 - 46

KÖTSCHKE, W., u. C. GOTTSCHALK (1990):

Krankheiten der Kaninchen und Hasen.

4. Aufl., Verlag Fischer, Jena, 18; 22 - 23

KPODÉKON, M., P. RIDEAUD u. P. COUDERT (1999):

Pasteurelloses du lapin: revue.

Rev. Méd. Vét. 150, 221 - 232

KROKER, R., R. SCHERKL u. F.R. UNGEMACH (2002):

Nitrofurane.

In: H.-H. FREY u. W. LÖSCHER (Hrsg.):

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

2. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, 387 - 388

KUTZER, E., J. LEIBETSEDER, H. FREY, J. BÖHM u. J. PRETS (1981):

Salinomycin, ein neues Antikokzidium in der Kaninchenmast.

Wien. tierärztl. Monatsschr. 68, 57 - 64

LAFARGUE-HAURET, P., D. JARRIN, V. RICCA u. H. ROUILLÈRE (1994):

Toxicité de l'amoxicilline chez le lapin.

6èmes Journées Rech. Cunic., La Rochelle 1994, Tome 1, 81 - 84

LÄMMLER, G., u. U. DÜRR (1967):

Zur Therapie der Darmkokzidiose des Kaninchens mit Formosulfathiazol.

Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 80, 455 - 458

LÄMMLER, G., u. B. HEIN (1980):

Prophylaktische Wirksamkeit des Polyäther-Antibiotikums Salinomycin bei der Gallengangscoccidiose des Kaninchens.

Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 93, 449 - 454

LANGHORNE, J., C. CROSS, E. SEIXAS, C. LI u. T. WEID (1998):

A role for B cells in the development of T cell helper function in a malaria infection in mice.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95, 1730 - 1734

LEBAS, F., P. COUDERT, H. ROCHAMBEAU u. R.G. THÉBAULT (Hrsg.) (1996):

Logement et matériel.

In: Le Lapin. Élevage et Pathologie.

2ème Éd., Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome, 141 - 165

(Collection FAO: Production et santé animales No. 19)

LEBAS, F., P. COUDERT, R. ROUVIER u. H. ROCHAMBEAU (Hrsg.) (1986):
Coccidia and coccidiosis.

In: The Rabbit: Husbandry, Health and Production.

Food an Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, 115 - 127

(FAO Animal Production and Health Series, No. 21)

LEE, E.-H., O. REMMLER u. M.A. FERNANDO (1977):

Sexual differentiation in *Eimeria tenella* (Sporozoa: Coccidia).

J. Parasitol. 63, 155 - 156

LEVINE, N.D. (1985):

Veterinary Protozoology.

Iowa State University Press, Ames, 3 - 18; 130 - 142; 171 - 178; 221 - 222

LEVINE, N. D., u. V. IVENS (1972):

Coccidia of the Leporidae

J. Protozool. 19, 572 - 581

LICOIS, D. (1992):

Escherichia coli entéropathogènes du lapin.

Ann. Rech. Vét. 23, 27 - 48

LICOIS, D. (1995):

Affections digestives d'origine infectieuse et/ ou parasitaire chez le lapin.

In: J. BRUGÈRE-PICOUX (Hrsg.):

Pathologie du Lapin et des Rongeurs domestiques.

2ème Éd., Éd. Chaire, Maisons-Alfort, 109 - 132

LICOIS, D., u. P. COUDERT (1980 a):

Action de la Robenidine sur l'excrétion des oocystes de différentes espèces de coccidies du lapin.

Recl. Méd. Vét. 156, 391 - 394

LICOIS, D., u. P. COUDERT (1980 b):

Attempt to suppress immunity in rabbits immunized against *Eimeria intestinalis*.

Ann. Rech. Vét. 11, 273 - 278

LICOIS, D., P. COUDERT u. S. BAHAGIA (1989):

Some biological characteristics of a precocious line of *Eimeria intestinalis*.

In: P. YVORÉ (Hrsg.): Coccidia and Intestinal Coccidiomorphs.

INRA, Paris, 503 - 508

LICOIS, D., P. COUDERT, S. BAHAGIA u. G.L. ROSSI (1992 a):

Endogenous development of *Eimeria intestinalis* in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*).

J. Parasitol. 78, 1041 - 1048

LICOIS, D., P. COUDERT, M. BOIVIN, F. DROUET-VIARD u. F. PROVÔT (1990):

Selection and characterization of a precocious line of *Eimeria intestinalis*, an intestinal rabbit coccidium.

Parasitol. Res. 76, 192 - 198

- LICOIS, D., P. COUDERT, N. CERÉ u. J.F. VAUTHEROT (2000):
Epizootic enterocolitis of the rabbit: review of current research.
7th World Rabbit Congr., Valencia 2000, Vol. B, Ber., 187 - 194
- LICOIS, D., P. COUDERT, F. DROUET-VIARD u. M. BOIVIN (1991):
Immunogenicity of precocious lines of *Eimeria magna* and *E. intestinalis*.
2nd Conf. COST-Action 89, Münchenwiler/ Schweiz 1991, 6
- LICOIS, D., P. COUDERT, F. DROUET-VIARD u. M. BOIVIN (1992 b):
Eimeria perforans and *E. coecicola*: multiplication rate and effect of the acquired protection on the oocyst output.
J. Appl. Rabbit Res. 15, 1433 - 1439
- LICOIS, D., P. COUDERT, F. DROUET-VIARD u. M. BOIVIN (1994):
Eimeria media: selection and characterisation of a precocious line.
Parasitol. Res. 80, 48 - 52
- LICOIS, D., P. COUDERT, F. DROUET-VIARD u. M. BOIVIN (1995):
Eimeria magna: pathogenicity, immunogenicity and selection of a precocious line.
Vet. Parasitol. 60, 27 - 35
- LICOIS, D., P. COUDERT u. P. MONGIN (1978 a):
Changes in hydromineral metabolism in diarrhoeic rabbits: 1. A study of the changes in water metabolism.
Ann. Rech. Vét. 9, 1 - 10
- LICOIS, D., P. COUDERT u. P. MONGIN (1978 b):
Changes in hydromineral metabolism in diarrhoeic rabbits: 2. Study of the modifications of electrolyte metabolism.
Ann. Rech. Vét. 9, 453 - 464
- LICOIS, D., u. J.F. GUILLOT (1980):
Évolution du nombre de colibacilles chez des lapereaux atteints de coccidiose intestinale.
Recl. Méd. Vét. 156, 555 - 560
- LICOIS, D., u. P. MONGIN (1980):
Hypothèse sur la pathogénie de la diarrhée chez le lapin à partir de l'étude des contenus intestinaux.
Reprod. Nutr. Dévelop. 20, 1209 - 1216
- LINDSAY, D.S., u. B.L. BLAGBURN (2001):
Antiprotozoan drugs.
In: H.R. ADAMS (Hrsg.): Veterinary Pharmacology and Therapeutics.
8th Ed., Iowa State University Press, Ames, 992 - 1016
- LÖLIGER, H.-C. (1986):
Kaninchenkrankheiten.
Verlag Enke, Stuttgart, 4 - 8

MADRY, H. (1989 a):

Haltungssysteme.

In: H. HEINECKE (Hrsg.): Angewandte Versuchstierkunde.

Verlag Fischer, Jena, 66 - 89

MADRY, H. (1989 b):

Versuchstierernährung.

In: H. HEINECKE (Hrsg.): Angewandte Versuchstierkunde.

Verlag Fischer, Jena, 116 - 144

MAERTENS, L. (2000):

La investigación en cunicultura (Forschung in der Kaninchenzucht).

In: J.M. ROSELL (Hrsg.): Enfermedades Del Conejo (Kaninchenkrankheiten). Tomo I: Generalidades.

Ed. Mundi-Prensa, Madrid, Barcelona, México, 52 - 54

MAERTENS, L., u. A. HERCK (2000):

Performances of weaned rabbits raised in pens or in classical cages: first results.

7th World Rabbit Congr., Valencia 2000, Vol. B, Ber., 435 - 440

MCDONALD, V., M.E. ROSE u. T.K. JEFFERS (1986):

Eimeria tenella: immunogenicity of the first generation of schizogony.

Parasitology 93, 1 - 7

MCDUGALD, L.R. (1982):

Chemotherapy of coccidiosis.

In: P.L. LONG (Hrsg.): The Biology of the Coccidia.

Verlag Arnold, London, 373 - 427

MCDUGALD, L.R., u. E.L. ROBERSON (1988):

Antiprotozoan drugs.

In: N.H. BOOTH u. L. E. MCDONALD (Hrsg.): Veterinary Pharmacology and Therapeutics.

6th Ed., Iowa State University Press, Ames, 950 - 960

MEHLHORN, H., G. ORTMANN-FALKENSTEIN u. A. HABERKORN (1984):

The effects of sym. Triazinones on developmental stages of *Eimeria tenella*, *E. maxima* and *E. acervulina*: a light and electron microscopical study.

Z. Parasitenk. 70, 173 - 182

MIELKE, D., T. HIEPE u. R. JUNGSMANN (1991):

Immunprophylaxe der Kokzidiose des Hühnergeflügels – Einsatz einer strahlenattenuierten

Eimeria tenella-Vakzine in der intensiven Broilermast.

Monatsh. Veterinärmed. 46, 469 - 470

MILES, A. A., S. S. MISRA u. J. O. IRWIN (1938):

The estimation of the bactericidal power of the blood.

J. Hyg. 38, 732 - 749

MINISTRY OF AGRICULTURE, FISHERIES AND FOOD (1986):

Manual of Veterinary Parasitological Laboratory Techniques

ADAS, London, Reference Book 418, 5

MOCKETT, A.P.A., u. M.E. ROSE (1986):

Immune responses to *Eimeria*: quantification of antibody isotypes to *Eimeria tenella* in chicken serum and bile by means of the ELISA.

Parasite Immunol. 8, 481 - 489

MORISAKI, J.H., J.E. HEUSER u. L.D. SIBLEY (1995):

Invasion of *Toxoplasma gondii* occurs by active penetration of the host cell.

J. Cell Science 108, 2457 - 2464

MORISSE, J.P., E. BOILLETOT u. A. MARTRENCAR (1999):

Grillage ou litière: choix par le lapin et incidence sur le bien-être.

8èmes Journées Rech. Cunic., Paris 1999, Ber., 63 - 66

MUNDIN, M.J.S., u. E. BARBON (1990):

Frequency and identification of intestinal coccidia in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Brazil.

Arq. Brasil. Med. Vet. Zootechn. 42, 529 - 536

NICKLAS, W., P. BANEUX, R. BOOT, T. DECELLE, A.A. DEENY, M. FUMANELLI u. B. ILLGEN-WILCKE (2002):

Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies in breeding and experimental units.

Lab. Anim. 36, 20 - 42

NOLAN, A., O.L. GOLDRING, J. CATCHPOLE, M.W. GREGORY u. L.P. JOYNER (1986):

Demonstration of antibodies to *Eimeria* species in lambs by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Res. Vet. Sci. 42, 119 - 123

NORTON, C.C., J. CATCHPOLE u. L.P. JOYNER (1979):

Redescriptions of *Eimeria irresidua* KESSEL & JANKIEWICZ, 1931 and *E. flavescens* MAROTEL & GUILHON, 1941 from the domestic rabbit.

Parasitology 79, 231 - 248

NORTON, C.C., J. CATCHPOLE u. M.E. ROSE (1977):

Eimeria stiedai in rabbits: the presence of an oocyst residuum.

Parasitology 75, 1 - 7

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1993):

OECD Guidelines for Testing of Chemicals.

OECD, Paris, 1 - 3; 410: 1 - 3

PAKANDL, M. (1986):

Efficacy of salinomycin, monensin and lasalocid against spontaneous *Eimeria* infection in rabbits.

Folia Parasitol. 33, 195 - 198

PAKANDL, M. (1988):

Description of *Eimeria vej dovskyi* sp.n. and redescription of *Eimeria media* KESSEL, 1929 from the rabbit

Folia Parasitol. 35, 1 - 9

PAKANDL, M., u. P. COUDERT (1999):

Life cycle of *Eimeria vej dovskyi* PAKANDL, 1988: electron microscopy study.

Parasitol. Res. 85, 850 - 854

PAKANDL, M., P. COUDERT u. D. LICOIS (1993):

Migration of sporozoites and merogony of *Eimeria coecicola* in gut-associated lymphoid tissue.

Parasitol. Res. 79, 593 - 598

PAKANDL, M., F. DROUET-VIARD u. P. COUDERT (1995):

How do sporozoites of rabbit *Eimeria* species reach their target cells?

C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. III C, Sciences de la vie, 318, 1213 - 1217

PAKANDL, M., N. EID AHMED, D. LICOIS u. P. COUDERT (1996 a):

Eimeria magna PÉRARD, 1925: study of the endogenous development of parental and precocious strains.

Vet. Parasitol. 65, 213 - 222

PAKANDL, M., K. GACA, F. DROUET-VIARD u. P. COUDERT (1996 b):

Eimeria coecicola CHEISSIN 1947: endogenous development in gut-associated lymphoid tissue.

Parasitol. Res. 82, 347 - 351

PAKANDL, M., K. GACA, D. LICOIS u. P. COUDERT (1996 c):

Eimeria media KESSEL 1929: comparative study of endogenous development between precocious and parental strains.

Vet. Res. 27, 465 - 472

PAKANDL, M., D. LICOIS u. P. COUDERT (2001):

Electron microscopic study on sporocysts and sporozoites of parental strains and precocious lines of rabbit coccidia *Eimeria intestinalis*, *E. media* and *E. magna*.

Parasitol. Res. 87, 63 - 66

PEETERS, J.E. (1988):

Recent advances in intestinal pathology of rabbits and further perspectives.

Proc. 4th Congr. World Rabbit Science Association, Budapest 1988, Vol. 2, 293 - 315

PEETERS, J.E. (1994):

Report of activities in Belgium: 1989 to 1993.

In: J. ECKERT u. R. BRAUN (Hrsg.):

COST-Action 89: Basic Research on Coccidiosis of Poultry and Farm Animals and Development of Vaccines using Biotechnological Procedures. Final Report 1989 - 1993.

European Commission, Biotechnology - DG XII E1, Brüssel, 22 - 27

PEETERS, J.E., G. CHARLIER, O. ANTOINE u. M. MAMMERICKX (1984):

Clinical and pathological changes after *Eimeria intestinalis* infection in rabbits.

Zbl. Veterinärmed. B. 31, 9 - 24

PEETERS, J.E., G. CHARLIER u. P. DUSSART (1986):

Pouvoir pathogène de *Cryptosporidium* sp. chez les lapereaux avant et après sevrage.
Cuni-Sci. 3, Nr. 3, 30

PEETERS, J.E., u. R. GEEROMS (1986):

Efficacy of toltrazuril against intestinal and hepatic coccidiosis in rabbits.
Vet. Parasitol. 22, 21 - 35

PEETERS, J.E., u. R. GEEROMS (1989):

Efficacy of diclazuril against robenidine resistant *Eimeria magna* in rabbits.
Vet. Rec. 124, 589 - 590

PEETERS, J.E., u. R. GEEROMS (1992):

Efficacy of a rotation programme with the anticoccidials clodol/ methylbenzoate and robenidine and evolution of coccidial infection in rabbits between 1982 and 1990.
J. Appl. Rabbit Res. 15, 1360 - 1365

PEETERS, J.E., R. GEEROMS, O. ANTOINE, M. MAMMERICKX u. P. HALEN (1981 a):

Efficacy of narasin against hepatic and intestinal coccidiosis in rabbits.
Parasitology 83, 293 - 301

PEETERS, J.E., R. GEEROMS u. T.-T. CHOW (1994):

Pathogénicité de 6 souches d'*Eimeria magna*, *media* et *perforans* pour le lapin au sevrage et effet anticoccidien du Diclazuril.
6èmes Journées Rech. Cunic., La Rochelle 1994, Tome 1, 99 - 104

PEETERS, J.E., R. GEEROMS, R. FROYMAN u. P. HALEN (1981 b):

Coccidiosis in rabbits: a field study.
Res. Vet. Sci. 30, 328 - 334

PEETERS, J.E., R. GEEROMS u. P. HALEN (1988 a):

Epidemiology of coccidiosis in commercial rabbits (1982-1987) and resistance against robenidine.
4th Congr. World Rabbit Science Association, Budapest 1988, Ber., 399 - 408

PEETERS, J.E., R. GEEROMS u. P. HALEN (1988 b):

Evolution of coccidial infection in commercial and domestic rabbits between 1982 and 1986.
Vet. Parasitol. 29, 327 - 331

PEETERS, J.E., R. GEEROMS, J. MOLDEREZ u. P. HALEN (1982):

Activity of clodol/ methylbenzoate, robenidine and salinomycin against hepatic coccidiosis in rabbits.
Zbl. Veterinärmed. B. 29, 207 - 218

PEETERS, J.E., R. GEEROMS u. C.C. NORTON (1987):

Eimeria magna: resistance against robenidine in the rabbit.
Vet. Rec. 121, 545 - 546

PEETERS, J.E., R. GEEROMS, H. VAREWYCK, Y. BOUQUET, P. LAMPO u. P. HALEN (1983):

Immunity and effect of clopidol/ methyl benzoate and robenidine before and after weaning on rabbit coccidiosis in the field.

Res. Vet. Sci. 35, 211 - 216

PEETERS, J.E., u. P. HALEN (1978):

Effekt van enkele Coccidiostatika op Darmcoccidiose bij het Konijn: 1. Amprolium/ Ethopabaat en Metichlorpindol (Efficacy of some coccidiostats against intestinal coccidiosis in rabbits: 1. Amprolium/ ethopabate and metichlorpindol).

VI. Diergeneesk. Tijdschr. 48, 299 - 306

PEETERS, J.E., u. P. HALEN (1980 a):

Field trial with the coccidiostatics metichlorpindol and robenidine in a rabbit farm.

Ann. Rech. Vét. 11, 49 - 55

PEETERS, J.E., u. P. HALEN (1980 b):

Efficacy of some coccidiostats against intestinal coccidiosis in rabbits: 3. Metichlorpindol/ methylbenzoate.

VI. Diergeneesk. Tijdschr. 50, 22 - 30

PEETERS, J.E., L. MAERTENS, C. VROONEN u. R. GEEROMS (1988 c):

Influence of spontaneous rota virus infection on zootechnical performance and caecal parameters in quickly growing commercial weanling rabbits.

6. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1988, Ber., 249 - 258

PELLÉRDY, L.P. (1965):

Coccidia and Coccidiosis.

Akadémia Kiadó, Budapest, 17 - 31

PELLÉRDY, L.P. (1974):

Coccidia and Coccidiosis.

2. Aufl., Verlag Parey, Berlin, Hamburg, 408 - 445

PHILLIPS, R.W., L.D. LEWIS u. K.L. KNOX (1971):

Alterations in body water turnover and distribution in neonatal calves with acute diarrhoea.

Ann. NY. Acad. Sci. 176, 231 - 243

RAMISZ, A., S. NIEDZWIADK, W. SAMBETH u. A. BALICKA-LAURANS (1990):

Badania nad przydatnością salinomycyny (Hoechst) w profilaktyce kokcydiozy u królików w warunkach fermi towarowej (Efficacy of salinomycin in prophylaxis of coccidiosis in rabbits on a large-scale farm).

Med. Wet. 46, 140 - 142

RENAUX, S. (2001):

Eimeria du lapin: étude de la migration extra-intestinale du sporozoïte et du développement de l'immunité protectrice.

Tours, Univ., Fac. Sci. Nat., Diss.

REYNA, P.S., L.R. MCDOUGALD u. G.F. MATHIS (1983):
Survival of coccidia in poultry litter and reservoirs of infection.
Avian Dis. 27, 464 - 473

REYNOLDS, J.E.F. (Hrsg.) (1993):
Martindale. The Extra Pharmacopoeia.
13th Ed., Pharmaceutical Press, London

ROBERTS, S.J., A.L. SMITH, A.B. WEST, L. WEN, R.C. FINDLY, M.J. OWEN u. A.C. HAYDAY (1996):
T-cell $\alpha\beta^+$ and $\gamma\delta^+$ deficient mice display abnormal but distinct phenotypes toward a natural, widespread infection of the intestinal epithelium.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 93, 11774 - 11779

ROMMEL, M. (1970):
Die Natur der Immunität gegen Protozoen.
Berl. Münch. tierärztl. Wochenschr. 83, 461 - 465

ROMMEL, M., J. ECKERT, E. KUTZER, W. KÖRTING u. T. SCHNIEDER (Hrsg.) (2000):
Antiparasitika zur Anwendung bei Kaninchen.
In: Veterinärmedizinische Parasitologie.
5. Aufl., Verlag Parey, Berlin, 863; 874

ROSE, M.E. (1971):
Immunity to coccidiosis: protective effect of transferred serum in *Eimeria maxima* infections.
Parasitology 62, 11 - 25

ROSE, M.E. (1987):
Eimeria, *Isospora* and *Cryptosporidium*.
In: E.J.L. SOULSBY (Hrsg.): Immune Responses in Parasitic Infections: Immunology, Immunopathology, and Immunoprophylaxis. Vol. 3: Protozoa.
CRC Press, Boca Raton, Florida, 275 - 312

ROSE, M.E., u. P. HESKETH (1983):
Infections with *Eimeria* species: the role of bile.
J. Parasitol. 69, 439 - 440

ROSE, M.E., u. P. HESKETH (1986):
Eimerian life cycles: the patency of *Eimeria vermiformis*, but not *Eimeria pragensis*, is subject to host (*Mus musculus*) influence.
J. Parasit. 72, 949 - 954

ROSE, M.E., P. HESKETH, R.K. GRENCIS u. A.J. BANCROFT (2000):
Vaccination against coccidiosis: host strain-dependent evocation of protective and suppressive subsets of murine lymphocytes.
Parasite Immunol. 22, 161 - 172

ROSE, M.E., P. HESKETH, L. ROTHWELL u. R.A. GRAMZINSKI (1996 a):
T-Cell receptor $\gamma\delta$ lymphocytes and *Eimeria vermiformis* infection.
Infect. Immun. 64, 4854 - 4858

- ROSE, M.E., P. HESKETH u. D. WAKELIN (1992):
Immune control of murine coccidiosis: CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes contribute differentially in resistance to primary and secondary infections.
Parasitology 105, 349 - 354
- ROSE, M.E., P. HESKETH u. D. WAKELIN (1994):
Immunization against experimental coccidiosis produces contrasting results in inbred mice of differing susceptibility to infection.
Infect. Immun. 62, 733 - 737
- ROSE, M.E., P. HESKETH u. D. WAKELIN (1996 b):
Responses to vaccination in strains of mice that differ in susceptibility to coccidiosis.
Infect. Immun. 64, 246 - 252
- ROSE, M.E., P. HESKETH u. D. WAKELIN (1997):
Oral vaccination against coccidiosis: responses in strains of mice that differ in susceptibility to infection with *Eimeria vermiformis*.
Infect. Immun. 65, 1808 - 1813
- ROSE, M.E., H.S. JOYSEY, P. HESKETH, R.K. GRENCIS u. D. WAKELIN (1988 a):
Mediation of immunity to *Eimeria vermiformis* in mice by L3T4⁺ T cells.
Infect. Immun. 56, 1760 - 1765
- ROSE, M.E., B.M. OGILVIE, P. HESKETH u. M.F.W. FESTING (1979):
Failure of nude (athymic) rats to become resistant to reinfection with the intestinal coccidian parasite *Eimeria nieschulzi* or the nematode *Nippostrongylus brasiliensis*.
Parasite Immunol. 1, 125 - 132
- ROSE, M.E., D.G. OWEN u. P. HESKETH (1984 a):
Susceptibility to coccidiosis: effect of strain of mouse on reproduction of *Eimeria vermiformis*.
Parasitology 88, 45 - 54
- ROSE, M.E., J.V. PEPPARD u. S.M. HOBBS (1984 b):
Coccidiosis: characterization of antibody responses to infection with *Eimeria nieschulzi*.
Parasite Immunol. 6, 1 - 12
- ROSE, M.E., D. WAKELIN u. P. HESKETH (1985):
Susceptibility to coccidiosis: contrasting course of primary infections with *Eimeria vermiformis* in BALB/c and C57/BL/6 mice is based on immune responses.
Parasite Immunol. 7, 557 - 566
- ROSE, M.E., D. WAKELIN u. P. HESKETH (1989):
Gamma interferon controls *Eimeria vermiformis* primary infection in BALB/c Mice.
Infect. Immun. 57, 1599 - 1603
- ROSE, M.E., D. WAKELIN u. P. HESKETH (1991):
Interferon-gamma-mediated effects upon immunity to coccidial infections in the mouse.
Parasite Immunol. 13, 63 - 74

ROSE, M.E., D. WAKELIN, H.S. JOYSEY u. P. HESKETH (1988 b):
Immunity to coccidiosis: adoptive transfer in NIH mice challenged with *Eimeria vermiformis*.
Parasite Immunol. 10, 59 - 69

ROUSSEL, J.M., H. ROCHAMBEAU, P. COUDERT u. G. SALEIL (1999):
Résultats zootechniques d'un élevage sous statut sanitaire protégé.
8èmes Journées Rech. Cunic., Paris 1999, 45 - 48

RYLEY, J.F. (1980):
Recent developments in coccidian biology: where do we go from here?
Parasitology 80, 189 - 209

SAMBETH, W., u. W. RAETHER (1980):
Prophylaktischer Effekt von Salinomycin gegen die Coccidiose des Kaninchens.
Zbl. Veterinärmed. B. 27, 446 - 458

SHELLENBERG, P. (1976):
Création d'une souche de lapins exempts d'organismes pathogènes spécifiques (E.O.P.S.).
Sci. Tech. Anim. Lab. 1, 141 - 145

SHELLENBERG, P. (1979):
La prophylaxie hygiénique et sanitaire en élevage du lapin.
Bull. Groupements Techn. Vét. 5, 81 - 89

SCHNEIDER, D., A.O. AYENI u. U. DÜRR (1972):
Zur physikalischen Resistenz der Kokzidienoozysten.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 79, 561 - 569; 626 - 633

SCHNEIDER, D., A.O. AYENI u. U. DÜRR (1973):
Zur Resistenz von Kokzidienoozysten gegen Chemikalien.
Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 80, 556 - 562; 576 - 580

SCHOLTYSIK, G., u. S. STEUBER (2002):
Antiprotozoica.
In: H.-H. FREY u. W. LÖSCHER (Hrsg.):
Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.
2. Aufl., Verlag Enke, Stuttgart, 408 - 415

SCHRECKE, W., u. DÜRR, U. (1970):
Excystation- und Infektionsversuche mit Kokzidienoozysten bei neugeborenen Tieren.
Zbl. Bakteriologie. Abt. 1. 215, 252 - 258

SEEGER, K. (1996):
Gruppenhaltung von Kaninchen am Boden in Versuchen.
26. Semin. Zentr. Tierlaborat., Berlin 1996, Ber., 93 - 94
(Tierlaboratorium 19.)

SHIRLEY, M.W., u. B.J. MILLARD (1976):
Some observations on the sexual differentiation of *Eimeria tenella* using single sporozoite
infections in chicken embryos.
Parasitology 73, 337 - 341

SIBLEY, L.D., S. HÅKANSSON u. V.B. CARRUTHERS (1998):

Gliding motility: an efficient mechanism for cell penetration.

Curr. Biol. 8, R12 - R14

SMITH, N.C., K.S. OVINGTON, P. DEPLAZES u. J. ECKERT (1995):

Cytokine and immunoglobulin subclass responses of rats to infection with *Eimeria nieschulzi*.

Parasitology 111, 51 - 57

SPARROW, S. (1977):

Causes of microbiological contamination in commercial breeding units.

Z. Versuchstierk. 19, 210 - 215

STAUFFACHER, M. (1993):

Refinement bei der Haltung von Laborkaninchen.

Der Tierschutzbeauftragte 3, 18 - 30

STAYER, P.A., L.M. POTE u. R.W. KEIRS (1995):

A comparison of *Eimeria* oocysts isolated from litter and fecal samples from broiler houses at two farms with different management schemes during one growout.

Poult. Sci. 74, 26 - 32

STEUBER, S., u. R. KROKER (2002):

Antiprotozoika.

In: W. LÖSCHER, F. R. UNGEMACH u. R. KROKER:

Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.

5. Aufl., Verlag Parey, Berlin, 360; 376 - 382

STREUN, A., P. COUDERT u. G.L. ROSSI (1979):

Characterization of *Eimeria* species: II. Sequential morphologic study of the endogenous cycle of *Eimeria perforans* (LEUCKART, 1879; SLUITER and SWELLENGREBEL, 1912) in experimentally infected rabbits.

Z. Parasitenk. 60, 37 - 53

SUSS-TOBY, E., J. ZIMMERBERG u. G.E. WARD (1996):

Toxoplasma invasion: the parasitophorous vacuole is formed from host cell plasma membrane and pinches off via a fission pore.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 93, 8413 - 8418

TAWFIK, E.S, G. RAHMANN, K. SCHNEIDER u. N. SHEIKH-BERTHOLD (1994):

Bodenhaltung von Kaninchen.

Gesamthochschule Kassel, Fachgebiet Nutztierzucht, Witzenhausen

(Mitteilungsblatt 2.)

TAWFIK, E.S, u. K. SCHNEIDER (1993):

Untersuchung über Haltungsverfahren bei Mastkaninchen.

8. Tagung Kleintierkrankheiten d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Celle 1993, Ber., 22 - 28

TIERÄRZTLICHE VEREINIGUNG FÜR TIERSCHUTZ (1997):

Merkblatt zur tierschutzgerechten Haltung von Versuchstieren: Kaninchen.

Nr. 55, TVT-Geschäftsstelle, Hamburg, 1 - 4

TIERSCHUTZVERORDNUNG SCHWEIZ (1991):

Vom 27. Mai 1981, Revision vom 23. Okt. 1991

Eidg. Drucksachen- und Materialzentrale Bern AS 1981 572, AS 1991 2349

TOMLEY, F.M., J.M. BUMSTEAD, K.J. BILLINGTON u. P.P. DUNN (1996):

Molecular cloning and characterization of a novel acidic microneme protein (Etmic-2) from the apicomplexan protozoan parasite, *Eimeria tenella*.

Molec. Biochem. Parasitol. 79, 195 - 206

UNGEMACH, F.R. (2003):

Anwendung von Antiparasitika nach aktuellem Arzneimittelrecht.

Epidemiologie und Bekämpfung von Parasitosen, Tagung d. Dtsch. Veterinärmed. Ges., Leipzig 2003, Ber., 23

VAISSAIRE, J.P. (1995):

Lapin et rongeurs: normes physiologiques, hématologiques et biochimiques. Alimentation.

In: J. BRUGÈRE-PICOUX (Hrsg.):

Pathologie du Lapin et des Rongeurs domestiques.

2ème Éd., Éd. Chaire, Maisons-Alfort, 21 - 35

VANPARIJS, O., L. DESPLENTER u. R. MARSBOOM (1989 a):

Efficacy of diclazuril in the control of intestinal coccidiosis in rabbits.

Vet. Parasitol. 34, 185 - 190

VANPARIJS, O., L. HERMANS, L. FLAES u. R. MARSBOOM (1989 b):

Efficacy of diclazuril in the prevention and cure of intestinal and hepatic coccidiosis in rabbits.

Vet. Parasitol. 32, 109 - 117

VERMEULEN, A.N. (1998):

Progress in recombinant vaccine development against coccidiosis. A review and prospects into the next millennium.

Int. J. Parasitol. 28, 1121 - 1130

VERVELDE, L., A.N. VERMEULEN u. S.H.M. JEURISSEN (1996):

In situ characterization of leucocyte subpopulations after infection with *Eimeria tenella* in chickens.

Parasite Immunol. 18, 247 - 256

WAKELIN, D., u. M.E. ROSE (1990):

Immunity to coccidiosis.

In: P.L. LONG (Hrsg.): Coccidiosis of Man and of Domestic Animals.

CRC Press, Boca Raton, Boston, 281 - 306

WAKELIN, D., M.E. ROSE, K.J. ELSE u. R.K. GRENCIS (1993):

Immunity to coccidiosis: genetic influences on lymphocyte and cytokine responses to infection with *Eimeria vermiformis* in inbred mice.

Parasite Immunol. 15, 11 - 19

WALDENSTEDT, L., K. ELWINGER, A. LUNDEN, P. THEBO u. A. UGGLA (2001):
Sporulation of *Eimeria maxima* oocysts in litter with different moisture contents.
Poult. Sci. 80, 1412 - 1415

WALLACH, M. (2002):
The development of a novel vaccine against coccidiosis.
World Poultry 18, Nr.12, 2 - 4

WALLACH, M., N.C. SMITH, M. PETRACCA, C.M. MILLER, J. ECKERT u. R. BRAUN
(1995):
Eimeria maxima gametocyte antigens: potential use in a subunit maternal vaccine against
coccidiosis in chickens.
Vaccine 13, 347 - 354

WHARY, M., R. PEPPER, G. BORKOWSKI, W. LAWRENCE u. F. FERGUSON (1993):
The effect of group housing on the research use of the laboratory rabbit.
Lab. Anim. 27, 330 - 341

WORLD RABBIT SCIENCE ASSOCIATION, Deutsche Gruppe (1992):
Empfehlungen zur tierschutzgerechten und tierschutzkonformen Haltung von Hauskaninchen.
Stand Februar 1992, Typoskr, 1 - 6

ZANGER, C. (1987):
Untersuchungen über die Verbreitung der Parasiten des Hauskaninchens (*Oryctolagus cuniculus*
f. domestica) bei verschiedenen Haltungssystemen und Versuche zur Bekämpfung des Kokzidien-
befalls mit Lasalozid und Bay Vi 9142.
München, Univ., Tierärztl. Fak., Diss.

ZUNDEL, É., L. RENAULT u. P. COUDERT (1980):
Coccidioses intestinales du lapin. Sondage épidémiologique.
2ème Congrès Int. Cunic., Barcelone 1980, Ber., Tome II, 308 - 314

9. Anhang

9.1 Bezugsquellen/ Herstelleradressen

Antiseren/ Réactifs Coagglutinés zur Typisierung von *E. coli*:
BioVac, Angers Technopole, BP 61, 49071 Beaucouzé, Frankreich

European Cooperation in Scientific and Technical Research (COST) and Bridge Programme,
Bezug der Guidelines on techniques in coccidiosis research (EUR 16602 EN): Mme. Danielle Geldhof, Information and Communication, European Commission, Research Directorate General, Square de Meeûs 8, B-1050 Bruxelles, Tel. (+32-2) 295.50.36, danielle.geldhof@cec.eu.int

Lieferant von Kaninchen Stamm Chbb:CH und Chbb:NZW
Dr. Karl Thomae GmbH, Abteilung Versuchstierkunde und -zucht, Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach an der Riß

Modifizierte Zählkammern nach McMaster:
Dr. Ivan Archipov, The All-Russian K.J.Skrejebin Institute of Helminthology, Moscow 117259, Bol'shaya Cheryomushkenskaya, 28

Therapogen-Zählkammern aus Kunststoff mit sechs Spalten je Zählfeld:
MSD Sharp & Dome GmbH, Dr. D. Barth, Walchenseestr. 8-12, 83101 Rohrdorf

9.2 Untersuchung auf *Encephalitozoon cuniculi* mit Fluoreszein-markierten Antikörpern

Nachfolgend die Arbeitsanweisung zu einer Methodik, anhand derer die Encephalitozoonfreiheit von neu in der Ciba Geigy VTH eingetroffenen Kaninchen geprüft wird.

Benötigte Substanzen (Lösungen) und Materialien

1. Antigen (Testman/ Schweden)
2. PBS (für Negativkontrolle und für Verdünnungen)
3. Positivkontrolle (Testman/ Schweden)
4. Antiserum (Fluorescein-labeled antibody to rabbit IgG by Kirkegaard & Perry, USA)
5. Evans-Blau (Bio Mérieux, 1 %)
6. Serumprobe; sowie
7. Objektträger mit Reaktionsfeldern (Dynatech 10-6D 7mm Ø), Deckgläschen
8. Feuchtkammer
9. Wasserstrahlpumpe
10. Abstandshalter für Objektträger und Magnetprüher-PBS-Bad
11. Gepuffertes Glycerin

Vorbereitung

1. Beschichtung der Objektträger mit 10 µl Antigen, trocknen lassen. Fertige Träger lassen sich „Gesicht auf Gesicht“ im Gefrierschrank aufbewahren.
2. Herstellung der 1 : 80 Anti-Rabbit-Fluoreszeinisothiocyanat (FITC)-Verdünnung aus 1 : 100 verdünntem Evans-Blau (30 ml PBS + 0,3 ml Evans-Blau 1%) und Anti-Rabbit FITC-Konjugat: 7,9 ml Evans-Verdünnung + 0,1 ml Antirabbit-Konjugat. Die Konjugatverdünnung muß frisch hergestellt sein bzw. darf max. eine Woche kühl aufbewahrt werden.
3. Positivkontrolle wird frisch durch Verdünnung von 1 : 20 hergestellt.

4. Die zu testende Blutprobe wird im Röhrchen mit Trenngel zentrifugiert (keine Gefahr der Aufschwemmung beim Abpipettieren des Serums). Das Serum wird 1 : 20 verdünnt. Seren und Kontrolle dürfen nicht inaktiviert werden.

Durchführung

1. Der antigenbeschichtete Objektträger wird mit je 25 µl der 1 : 20 verdünnten Serumproben beschickt. Nur acht von zehn Feldern je Objektträger werden beschichtet; zwei Felder dienen der Positiv- bzw. der Negativkontrolle. 15 Minuten Inkubation in der Feuchtkammer.
2. Absaugen der Serumverdünnung.
3. Fünf Minuten in PBS-Bad waschen (Magnetrührer).
4. Trocknenlassen der Objektträger (über den Rand auf Fließpapier abklopfen).
5. Reaktionsfelder mit 25 µl 1 : 80 verdünntem Anti-Rabbit-Konjugat beschichten.
6. 15 Minuten Inkubation in der Feuchtkammer.
7. Absaugen der Konjugatlösung (Wasserstrahlpumpe).
8. Fünf Minuten in PBS-Bad waschen (PBS-Bad wechseln).
9. Eindeckeln mit gepuffertem Glycerin
10. Mikroskopieren. Bei positiven Ergebnissen liegen die Erreger für eine Differenzierung ggf. zu dicht beieinander. In diesen Fällen ist der Test mit einer 1 : 40-Serumverdünnung zu wiederholen.

9.3 Nachweis pathogener *Escherichia coli* im Kot mit Antikörper-Schnelltests

Die nachfolgend beschriebene Methodik beruht auf einer technischen Demonstration im Labor von BioVac (Beaucouzé, Frankreich) am 8. Dezember 1994. Das Verfahren weist einige Unterschiede zur im Methodenteil (Kap. 3.8) beschriebenen Vorgehensweise auf, die den Begleitpapieren zu den BioVac-Testseren entnommen worden war. Da die Demonstration erst nach Abschluß der Hauptuntersuchungen (H4 u. H5) erfolgte, konnte die veränderte Methodik nicht berücksichtigt werden.

Die Kotproben werden nachmittags in der Hartkotphase durch Massage der Rektumampulle entnommen, im Verhältnis 1 : 9 mit PBS-Lösung versetzt und fünf Minuten im Stomacher homogenisiert. Für die Serotypisierung sollte die Kultur auf nicht-selektiven Nährböden erfolgen. Im BioVac-Labor kommt hierfür Trypticase-Soja-Agar (TSA) zur Anwendung. Nach Ausstreichen der Kotsuspension und 24stündiger Bebrütung werden verdächtige Kolonien zwei weitere Male überimpft und bebrütet. Nach der dritten Passage werden von der letzten TSA-Platte drei Kolonien geprüft.

Die Reaktion wird bei BioVac auf einer speziellen Glasplatte mit erhabenen Reaktionsfeldern durchgeführt, die eine gleichzeitige Ablesung mehrerer Proben ermöglicht. 35 µl Antiserum gegen einen bestimmten Serotyp (O2, O15, O49, O85, O103, O109, O128, O132 oder Mischung) werden auf ein Feld aufgebracht, die von der Agarplatte entnommene Kolonie neben dem Tropfen angerieben und anschließend homogen mit diesem vermischt. Die Trägerplatte wird etwa 30 Sekunden geschwenkt.

Die Reaktionen werden sofort abgelesen und mit negativ (-), zweifelhaft (\pm) sowie positiv (+) bis stark positiv (+++) bewertet. Positive Reaktionen erscheinen als feine Körnung des blau markierten Antiserums, stark positive Proben agglutinieren bereits während des Schwenkens. Bei zweifelhafter Agglutination (\pm) oder bei Kreuzreaktionen, wie sie zwischen den Serotypen O2 und O103 häufig zu beobachten sind, wird die Ausgangsprobe verdünnt. Hierzu werden etwa zehn große Kolonien mit einem Spatel vom Agar aufgenommen, in einem Reagenzglas mit 2 ml 0,9%iger Kochsalzlösung vermischt und die Reaktion mit dieser Suspension wiederholt.

9.4 Rohdaten der Status-, Eingangs- und Hauptuntersuchungen

Tabelle 19: Rohdaten der Statusuntersuchungen (E0). Laufende Nummer der Probe (Nr.) und Datum ihres Eingangs (UDatum). Ergebnisse der Deckglasflotation (DG; 1 = positiv, 0 = negativ) und der Oozystenzählungen (OpG). Prozentuale Verteilung von *E. flavescens* (Flav.), *E. magna* (Mag.), *E. media* (Med.) und *E. perforans* (Perf.). Angaben des Züchters zum Ursprung.

Nr.	Unt.	UDatum	DG	OpG	Flav.	Mag.	Med.	Perf.	Tiere; Bemerkung
98	E0	30.11.93	1	$2,5 \times 10^4$		66	16	16	Aufzucht
99	E0	30.11.93	1	$1,0 \times 10^4$		66	33		Aufzucht
100	E0	30.11.93	1	$5,0 \times 10^2$			50	50	Aufzucht
101	E0	30.11.93	1	$9,9 \times 10^3$		33	33	33	Aufzucht
102	E0	30.11.93	0						Mutter + Junge
103	E0	30.11.93	0						Mutter + Junge
104	E0	30.11.93	1	$5,0 \times 10^5$		50	50		Aufzucht
105	E0	30.11.93	1	$1,1 \times 10^5$		50	50		Aufzucht
106	E0	30.11.93	1	$4,1 \times 10^4$		33	33	33	Aufzucht
107	E0	30.11.93	1	$3,2 \times 10^4$		50	50		Aufzucht
206	E0	8.3.94	0						Mutter + Junge
207	E0	8.3.94	0						Mutter + Junge
280	E0	5.4.94	1				100		Mutter + Junge; einige Ooz.
281	E0	5.4.94	0						Mutter + Junge

Tabelle 20: Rohdaten der Eingangsuntersuchung E1. Laufende Nummer der Probe (Nr.) und Datum der Probennahme (UDatum). Ergebnisse der Deckglasflotation (DG; 1 = positiv, 0 = negativ) und der Oozystenzählungen (OpG). Prozentuale Verteilung von *E. flavescens* (Flav.), *E. magna* (Mag.), *E. media* (Med.) und *E. perforans* (Perf.). Angabe der Tiere (Nummern), von denen die Einzelproben gewonnen wurden.

Nr.	Unt.	UDatum	DG	OpG	Flav.	Mag.	Med.	Perf.	Tiere
133	E1	9.2.94	1	$3,6 \times 10^2$			100		88310
134	E1	9.2.94	1	$3,2 \times 10^4$		98	1	1	88414
135	E1	9.2.94	1	$1,0 \times 10^4$		5	50	45	88430
136	E1	9.2.94	1	$2,0 \times 10^0$			100		88490
137	E1	9.2.94	1	$3,0 \times 10^4$			50	50	88416
138	E1	9.2.94	1	$2,3 \times 10^4$	2		38	60	88538
139	E1	9.2.94	1	$9,9 \times 10^3$		75	25		88520

Tabelle 21: Rohdaten der Eingangsuntersuchungen E2 - E5. Laufende Nummer der Probe (Nr.), Bezeichnung der Untersuchung (Unt.) und Datum des Probeneingangs (UDatum). Ergebnisse der Deckglasflotation (DG; 1 = positiv, 0 = negativ) und der Oozystenzählungen (OpG). Prozentuale Verteilung von *E. flavescens* (Flav.), *E. magna* (Mag.), *E. media* (Med.) und *E. perforans* (Perf.). Angabe der Tiere (Nummern), von denen die Sammelproben beim Züchter gewonnen wurden.

Nr.	Unt.	UDatum	DG	OpG	Flav.	Mag.	Med.	Perf.	Tiere
208	E2	8.3.94	1	$3,5 \times 10^5$		70	25	5	88816, 88790, 88774
209	E2	8.3.94	1	$5,7 \times 10^4$			70	30	88786, 88776, 88798
210	E2	8.3.94	1	$4,7 \times 10^3$		50	50		88770, 88788
211	E2	8.3.94	1	$1,3 \times 10^4$		10	70	20	88880, 88900
212	E2	8.3.94	1	$9,9 \times 10^3$		5	60	35	88922, 88926
213	E2	8.3.94	1	$1,4 \times 10^4$		33	33	33	88910, 88902
282	E3	5.4.94	1	$1,8 \times 10^4$		30	40	30	89532, 89534
283	E3	5.4.94	1	$5,1 \times 10^5$		20	60	20	89544, 89540
284	E3	5.4.94	1	$5,3 \times 10^5$		10	80	10	89520, 89536, 89524, 89508
285	E3	5.4.94	1	$1,6 \times 10^4$			70	30	89552
286	E3	5.4.94	1	$3,5 \times 10^4$	40		30	30	89574, 89550
287	E3	5.4.94	1	$1,1 \times 10^5$	30		40	30	89572, 89592, 89562
288	E3	5.4.94	1	$6,4 \times 10^4$		80	10	10	89578, 89564, 89546
289	E3	5.4.94	1	$7,7 \times 10^4$	30	30	20	20	89558, 89570, 89556
367	E4	28.9.94	1	$6,8 \times 10^3$	20		40	40	21950, 21952
368	E4	28.9.94	1	$4,4 \times 10^4$			90	10	21940, 21948
369	E4	28.9.94	1	$9,0 \times 10^4$	50		40	10	21932, 21928
370	E4	28.9.94	1	$9,5 \times 10^2$			60	40	21896, 22048
371	E4	28.9.94	1	$5,9 \times 10^3$		30	30	40	22038, 22016, 22040, 22044
372	E4	28.9.94	1	$2,6 \times 10^3$	10		40	50	22126, 22124, 22114, 22120, 22130, 22122
373	E4	28.9.94	1	$5,3 \times 10^4$			50	50	22128, 22096, 22132, 22118
374	E4	28.9.94	1	$3,4 \times 10^4$		5	50	45	22070, 22106, 22098, 22058
375	E4	28.9.94	1	$1,5 \times 10^4$		20	50	30	22088, 22108
376	E4	28.9.94	1	$1,0 \times 10^6$		80	10	10	22060, 22100, 22062
432	E5	26.10.94	1	$2,4 \times 10^4$	60		10	30	22342, 22368, 22348
433	E5	26.10.94	1	$8,0 \times 10^3$	40		10	50	22364, 22358
434	E5	26.10.94	1	$4,6 \times 10^4$	20	40	20	20	22548, 22572, 22542, 22482
435	E5	26.10.94	1	$2,4 \times 10^4$	70		10	20	22418, 22406
436	E5	26.10.94	1	$9,9 \times 10^4$		5	10	85	22430, 22416
437	E5	26.10.94	1	$3,2 \times 10^4$	20		60	20	22454, 22460
438	E5	26.10.94	1	$1,5 \times 10^4$		30	40	30	22506, 22414
439	E5	26.10.94	1	$1,4 \times 10^4$	10	30	40	20	22582, 22528, 22564
440	E5	26.10.94	1	$3,2 \times 10^4$	10		20	70	22534, 22426, 22586
441	E5	26.10.94	1	$3,5 \times 10^4$	5	30	25	40	22484, 22562, 22508

Tabelle 22: Rohdaten der Hauptuntersuchungen H1 - H5. Laufende Nummer der Probe (Nr.), Bezeichnung der Untersuchung (Unt.) und Tiernummer. Körpergewicht bei der Eingangsuntersuchung (GewE) und tägliche Zunahme in Gramm, bezogen auf die Wägung zu Beginn der zweiten Beprobung (Znm/T). Haltungsform (Hlt.; B = Boden-, K = Käfighaltung), Beginn der Beprobung (UDatum) und 96-Stunden-Kotmenge in Gramm (Kot). Ergebnisse der Deckglasflotation (DG; 1 = positiv, 0 = negativ) und der Oozystenzählungen (OpG); schwach positive, nicht ausgezählte Proben mit „(2)“ OpG gewichtet. Prozentuale Verteilung von *E. intestinalis* (Int.), *E. flavescens* (Flav.), *E. magna* (Mag.), *E. media* (Med.) und *E. perforans* (Perf.) in positiven Proben.

Nr.	Unt.	Tiennr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
140	H1	88376			B	10.2.94	416	1	(2)			100		
141	H1	88384			B	10.2.94	523	1	(2)			33	33	33
142	H1	88378			B	10.2.94	368	0	–					
143	H1	88412			B	10.2.94	342	1	(2)				100	
144	H1	88410			B	10.2.94	369	0	–					
145	H1	88518			K	10.2.94	440	1	(2)			50	50	
146	H1	88528			K	10.2.94	428	1	(2)			100		
147	H1	88526			K	10.2.94	425	1	(2)			100		
148	H1	88500			K	10.2.94	493	1	(2)			100		
149	H1	88530			K	10.2.94	400	1	(2)			100		
150	H1	88514			K	10.2.94	504	1	(2)			100		
151	H1	88468			B	14.2.94	342	1	(2)				50	50
152	H1	88480			B	14.2.94	318	0	–					
153	H1	88436			B	14.2.94	232	0	–					
154	H1	88374			B	14.2.94	332	1	(2)				50	50
155	H1	88380			B	14.2.94	308	1	(2)					100
156	H1	88572			K	14.2.94	459	0	–					
157	H1	88502			K	14.2.94	566	1	(2)			33	33	33
158	H1	88512			K	14.2.94	490	1	(2)			33	33	33
159	H1	88508			K	14.2.94	466	1	(2)				100	
160	H1	88470			K	14.2.94	532	1	(2)				50	50
161	H1	88510			K	14.2.94	541	1	(2)			66	16	16
162	H1	88310			B	18.2.94	371	1	(2)			33	33	33
163	H1	88414			B	18.2.94	354	1	(2)				100	
164	H1	88430			B	18.2.94	270	1	(2)		33		33	33
165	H1	88490			B	18.2.94	423	1	(2)		33		33	33
166	H1	88416			B	18.2.94	483	1	(2)		33	33		33
167	H1	88494			K	18.2.94	496	1	(2)				50	50
168	H1	88558			K	18.2.94	642	0	–					
169	H1	88536			K	18.2.94	588	1	(2)				50	50
170	H1	88532			K	18.2.94	597	1	(2)					100
171	H1	88478			K	18.2.94	505	1	(2)			50		50
172	H1	88574			K	18.2.94	588	1	(2)					100
173	H1	88376	1800	9,38	B	24.2.94	307	1	(2)					100
174	H1	88384	1900	8,13	B	24.2.94	372	1	$1,3 \times 10^5$		40	40	20	
175	H1	88378	1750	10,63	B	24.2.94	482	1	$2,2 \times 10^4$			60	20	20
176	H1	88412	1800	14,38	B	24.2.94	353	1	(2)					100
177	H1	88410	1750	11,88	B	24.2.94	405	1	$3,8 \times 10^3$			70	10	20
178	H1	88518	1550	26,25	K	24.2.94	518	0	–					

Tabelle 23: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiernr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
179	H1	88528	1600	25,94	K	24.2.94	386	1	$7,5 \times 10^2$				100	
180	H1	88526	1550	30,94	K	24.2.94	668	0	–					
181	H1	88500	1650	29,06	K	24.2.94	616	0	–					
182	H1	88530	1600	25,00	K	24.2.94	325	1	(2)					
183	H1	88514	1600	32,19	K	24.2.94	486	1	$1,5 \times 10^3$				100	
184	H1	88468	1700	16,00	B	28.2.94	326	1	$5,0 \times 10^3$		60			40
185	H1	88480	1850	15,50	B	28.2.94	361	1	$7,8 \times 10^3$		30		30	40
186	H1	88436	1750	8,50	B	28.2.94	380	1	$1,0 \times 10^4$	10			40	50
187	H1	88374	1800	11,50	B	28.2.94	394	1	$5,9 \times 10^3$		20		50	30
188	H1	88380	1850	16,50	B	28.2.94	367	1	$1,4 \times 10^5$			45	10	45
189	H1	88572	1600	27,50	K	28.2.94	557	0	–					
190	H1	88502	1850	33,00	K	28.2.94	527	1	$6,3 \times 10^4$		10	90		
191	H1	88512	1850	27,50	K	28.2.94	448	0	–					
192	H1	88508	1650	30,75	K	28.2.94	334	0	–					
193	H1	88470	1900	21,50	K	28.2.94	742	0	–					
194	H1	88510	1700	29,50	K	28.2.94	446	1	(2)			25		75
195	H1	88310	1850	11,25	B	4.3.94	438	1	$3,5 \times 10^2$		100			
196	H1	88414	1750	13,75	B	4.3.94	398	1	$1,5 \times 10^4$		100			
197	H1	88430	1700	13,33	B	4.3.94	381	1	$7,5 \times 10^3$		90		10	
198	H1	88490	1850	15,00	B	4.3.94	413	1	$4,0 \times 10^4$		60			40
199	H1	88416	1800	19,17	B	4.3.94	369	1	$9,7 \times 10^4$		60		20	20
200	H1	88494	1600	25,00	K	4.3.94	327	0	–					
201	H1	88558	1650	36,25	K	4.3.94	601	0	–					
202	H1	88536	1700	31,88	K	4.3.94	545	1	$2,2 \times 10^3$			100		
203	H1	88532	1850	32,92	K	4.3.94	650	0	–					
204	H1	88478	1750	30,00	K	4.3.94	467	0	–					
205	H1	88574	1850	20,42	K	4.3.94	521	0	–					
214	H2	88732			B	17.3.94	425	1	$2,1 \times 10^4$		40		20	40
215	H2	88766			B	17.3.94	194	1	$5,8 \times 10^5$			90	5	5
216	H2	88816			B	17.3.94	464	1	$3,7 \times 10^5$		10	70	10	10
217	H2	88774			B	17.3.94	378	1	$7,2 \times 10^4$		30		30	40
218	H2	88790			B	17.3.94	496	1	$6,6 \times 10^4$		10	30	10	50
219	H2	88926			K	17.3.94	682	1	$1,4 \times 10^4$			100		
220	H2	88922			K	17.3.94	462	1	$3,9 \times 10^3$			50	30	20
221	H2	88890			K	17.3.94	546	1	(2)					100
222	H2	88798			K	17.3.94	516	0	–					
223	H2	88902			K	17.3.94	547	1	(2)				100	
224	H2	88938			K	17.3.94	532	1	$1,7 \times 10^4$			80	20	
225	H2	88804			B	21.3.94	924	1	$4,2 \times 10^5$			100		
226	H2	88786			B	21.3.94	326	1	$1,4 \times 10^6$			100		
227	H2	88776			B	21.3.94	313	1	$1,2 \times 10^6$		10	80	5	5
228	H2	88770			B	21.3.94	369	1	$1,2 \times 10^6$		30		35	35
229	H2	88788			B	21.3.94	395	1	$9,5 \times 10^5$		30		35	35
230	H2	88826			K	21.3.94	537	0	–					
231	H2	88900			K	21.3.94	528	1	$5,0 \times 10^1$				33	66
232	H2	88918			K	21.3.94	452	1	(2)					100

Tabelle 24: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiennr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
233	H2	88880			K	21.3.94	596	1	(2)					100
234	H2	88892			K	21.3.94	670	1	(2)			100		
235	H2	88904			K	21.3.94	551	0	–					
236	H2	88812			B	25.3.94	328	1	$9,3 \times 10^4$		50			50
237	H2	88878			B	25.3.94	332	1	$2,1 \times 10^5$		20	40		40
238	H2	88838			B	25.3.94	282	1	$2,5 \times 10^3$		70			30
239	H2	88834			B	25.3.94	483	1	$4,8 \times 10^4$		70			30
240	H2	88842			B	25.3.94	668	1	$1,1 \times 10^3$		50			50
241	H2	88914			K	25.3.94	318	1	$2,3 \times 10^3$				40	60
242	H2	88912			K	25.3.94	411	1	$6,0 \times 10^2$		30			70
243	H2	88888			K	25.3.94	466	1	(2)				60	40
244	H2	88894			K	25.3.94	492	1	(2)				100	
245	H2	88910			K	25.3.94	535	0	–					
246	H2	88638			K	25.3.94	564	0	–					
247	H2	88732	1650	18,21	B	29.3.94	406	1	$2,5 \times 10^4$		80	10		10
248	H2	88766	1800	5,71	B	29.3.94	277	1	$2,5 \times 10^4$		100			
249	H2	88816	1600	19,29	B	29.3.94	383	1	$1,3 \times 10^5$		90	10		
250	H2	88774	1300	23,57	B	29.3.94	361	1	$9,0 \times 10^4$		60	30		10
251	H2	88790	1500	26,43	B	29.3.94	400	1	$5,2 \times 10^3$		50			50
252	H2	88926	1600	36,07	K	29.3.94	402	0	–					
253	H2	88922	1500	27,14	K	29.3.94	418	0	–					
254	H2	88890	1550	28,93	K	29.3.94	582	1	$1,6 \times 10^3$		30		30	40
255	H2	88798	1300	30,36	K	29.3.94	518	1	(2)			100		
256	H2	88902	1450	31,43	K	29.3.94	493	0	–					
257	H2	88938	1550	25,00	K	29.3.94	342	0	–					
258	H2	88804	1550	16,56	B	2.4.94	371	1	$4,0 \times 10^5$		80	10		10
259	H2	88786	1550	18,44	B	2.4.94	406	1	$2,5 \times 10^5$		90			10
260	H2	88776	1550	16,88	B	2.4.94	409	1	$7,7 \times 10^5$		100			
261	H2	88770	1550	23,13	B	2.4.94	236	1	$9,7 \times 10^5$		90			10
262	H2	88788	1600	21,25	B	2.4.94	451	1	$3,4 \times 10^5$		100			
263	H2	88826	1350	31,25	K	2.4.94	687	1	$5,0 \times 10^2$			100		
264	H2	88900	1400	30,63	K	2.4.94	437	1	$6,6 \times 10^4$			100		
265	H2	88918	1550	25,94	K	2.4.94	459	0	–					
266	H2	88880	1500	30,31	K	2.4.94	672	0	–					
267	H2	88892	1600	29,69	K	2.4.94	542	0	–					
268	H2	88904	1650	27,81	K	2.4.94	960	0	–					
269	H2	88812	1600	20,00	B	6.4.94	379	1	$3,2 \times 10^5$		95			5
270	H2	88878	1550	23,06	B	6.4.94	220	1	$5,8 \times 10^5$		100			
271	H2	88838	1550	19,17	B	6.4.94	858	1	$8,1 \times 10^5$	5	95			
272	H2	88834	1650	19,44	B	6.4.94	423	1	$6,5 \times 10^3$		80			20
273	H2	88842	1650	21,11	B	6.4.94	729	1	$6,6 \times 10^3$		100			
274	H2	88914	1650	31,94	K	6.4.94	589	0	–					
275	H2	88912	1450	27,22	K	6.4.94	505	1	(2)					100
276	H2	88888	1550	29,44	K	6.4.94	669	1	$2,0 \times 10^4$		70		10	20
277	H2	88894	1600	35,83	K	6.4.94	483	0	–					
278	H2	88910	1550	35,83	K	6.4.94	586	1	$1,1 \times 10^4$			90	10	

Tabelle 25: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiernr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
279	H2	88638	1600	33,89	K	6.4.94	802	1	(2)			100		
290	H3	89532			B	15.4.94	421	0	–					
291	H3	89534			B	15.4.94	473	0	–					
292	H3	89462			B	15.4.94	355	0	–					
293	H3	89482			B	15.4.94	328	0	–					
294	H3	89458			B	15.4.94	494	1	$2,2 \times 10^3$					100
295	H3	89548			K	15.4.94	394	1	$7,9 \times 10^3$		50			50
296	H3	89574			K	15.4.94	380	1	$4,1 \times 10^5$		40			60
297	H3	89570			K	15.4.94	399	1	$2,7 \times 10^5$				20	80
298	H3	89556			K	15.4.94	411	1	$2,9 \times 10^3$		25			75
299	H3	89578			K	15.4.94	554	1	$5,8 \times 10^3$		80			20
300	H3	89592			K	15.4.94	383	0	–					
301	H3	89498			B	20.4.94	377	1	$8,7 \times 10^4$		40	5	15	40
302	H3	89394			B	20.4.94	194	1	$1,4 \times 10^6$		20	10	60	10
303	H3	89354			B	20.4.94	561	1	$2,1 \times 10^5$			30	60	10
304	H3	89410			B	20.4.94	186	1	$7,4 \times 10^5$			50	25	25
305	H3	89524			B	20.4.94	487	1	$3,6 \times 10^3$				40	60
306	H3	89546			K	20.4.94	387	1	(2)					100
307	H3	89586			K	20.4.94	533	1	(2)					100
308	H3	89400			K	20.4.94	493	1	$1,3 \times 10^3$				100	
309	H3	89412			K	20.4.94	503	1	$1,0 \times 10^3$			50	50	
310	H3	89596			K	20.4.94	587	1	(2)					100
311	H3	89562			K	20.4.94	358	1	$4,6 \times 10^3$				60	40
312	H3	89508			B	25.4.94	372	1	$8,0 \times 10^4$				50	50
313	H3	89536			B	25.4.94	436	1	$9,8 \times 10^3$		20		50	30
314	H3	89520			B	25.4.94	392	1	$1,3 \times 10^3$				100	
315	H3	89540			B	25.4.94	347	1	$1,2 \times 10^5$		10	10	40	40
316	H3	89544			B	25.4.94	329	1	$2,8 \times 10^5$		60		20	20
317	H3	89488			K	25.4.94	481	1	(2)					100
318	H3	89550			K	25.4.94	447	1	(2)					100
319	H3	89542			K	25.4.94	611	1	(2)					100
320	H3	89572			K	25.4.94	382	1	$9,8 \times 10^3$			10	10	80
321	H3	89564			K	25.4.94	468	0	–					
322	H3	89552			K	25.4.94	604	0	–					
323	H3	89532	1900	18,33	B	29.4.94	380	1	$5,8 \times 10^4$		10			90
324	H3	89534	1850	17,92	B	29.4.94	347	1	$3,4 \times 10^5$		50			50
325	H3	89462	1900	13,33	B	29.4.94	419	1	$1,3 \times 10^5$		10	40	10	40
326	H3	89482	1700	20,42	B	29.4.94	457	1	(2)			100		
327	H3	89458	1900	17,92	B	29.4.94	437	1	$1,0 \times 10^5$		60			40
328	H3	89548	1650	32,08	K	29.4.94	507	0	–					
329	H3	89574	1700	32,92	K	29.4.94	465	0	–					
330	H3	89570	1650	30,83	K	29.4.94	473	1	$4,6 \times 10^4$		10			90
331	H3	89556	1900	24,58	K	29.4.94	503	1	$4,4 \times 10^4$			5	5	90
332	H3	89578	1800	34,58	K	29.4.94	427	1	(2)				80	20
333	H3	89592	1600	29,17	K	29.4.94	594	1	$1,9 \times 10^4$		70		30	
334	H3	89498	1850	17,50	B	3.5.94	321	1	$1,5 \times 10^5$	5	60			35

Tabelle 26: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiennr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
335	H3	89394	1800	16,43	B	3.5.94	269	1	$4,6 \times 10^5$		40	40		20
336	H3	89354	1900	17,14	B	3.5.94	476	1	$2,2 \times 10^5$		50	40		10
337	H3	89410	1850	18,21	B	3.5.94	431	1	$1,1 \times 10^4$		50			50
338	H3	89524	1900	26,43	B	3.5.94	537	1	$4,5 \times 10^3$	100				
339	H3	89546	1650	28,57	K	3.5.94	436	0	$1,0 \times 10^2$					
340	H3	89586	1800	38,93	K	3.5.94	754	0	$1,5 \times 10^2$					
341	H3	89400	1550	21,79	K	3.5.94	378	1	$3,7 \times 10^3$			50	50	
342	H3	89412	1550	23,93	K	3.5.94	318	1	$4,1 \times 10^3$	20	70			10
343	H3	89596	1700	35,36	K	3.5.94	533	1	$6,5 \times 10^3$	100				
344	H3	89562	1800	30,71	K	3.5.94	354	1	$8,5 \times 10^2$	50	10			40
345	H3	89508	1900	23,03	B	8.5.94	427	1	$3,7 \times 10^5$	5	50	40		5
346	H3	89536	1850	22,12	B	8.5.94	406	1	$4,0 \times 10^5$	100				
347	H3	89520	1900	23,64	B	8.5.94	326	1	$7,5 \times 10^5$	70	30			
348	H3	89540	1850	26,67	B	8.5.94	397	1	$1,2 \times 10^5$	90	10			
349	H3	89544	1850	24,55	B	8.5.94	500	1	$2,8 \times 10^4$	60			20	20
350	H3	89488	1600	33,03	K	8.5.94	464	0	–					
351	H3	89550	1650	26,97	K	8.5.94	440	0	–					
352	H3	89542	1600	34,55	K	8.5.94	771	0	–					
353	H3	89572	1600	29,70	K	8.5.94	470	1	$5,0 \times 10^2$	100				
354	H3	89564	1700	32,73	K	8.5.94	798	1	$4,5 \times 10^2$					100
355	H3	89552	1700	33,03	K	8.5.94	663	0	–					
356	H4	22058			B	3.10.94	323	1	$4,3 \times 10^3$	50				50
357	H4	22100			B	3.10.94	488	1	(2)					100
358	H4	22088			B	3.10.94	223	1	$2,0 \times 10^4$	30		50	20	
359	H4	22108			B	3.10.94	226	1	$3,1 \times 10^5$	5		80	15	
360	H4	22118			B	3.10.94	293	1	(2)					100
361	H4	22048			K	3.10.94	374	1	$4,0 \times 10^3$	30		40	30	
362	H4	22132			K	3.10.94	332	1	$4,5 \times 10^3$					100
363	H4	22122			K	3.10.94	384	1	$1,9 \times 10^3$			20	80	
364	H4	22126			K	3.10.94	440	1	$1,0 \times 10^2$			50	50	
365	H4	21952			K	3.10.94	426	1	(2)	60		40		
366	H4	21932			K	3.10.94	432	1	$1,8 \times 10^3$	80		10	10	
377	H4	22070			B	7.10.94	405	1	$2,2 \times 10^4$	25		25	50	
378	H4	21950			B	7.10.94	466	1	$3,0 \times 10^4$			50	50	
379	H4	22062			B	7.10.94	340	1	$2,3 \times 10^5$	20		40	40	
380	H4	21948			B	7.10.94	440	1	$5,1 \times 10^3$	30		30	40	
381	H4	22096			B	7.10.94	370	1	$9,1 \times 10^4$	5		80	15	
382	H4	22120			K	7.10.94	494	0	–					
383	H4	22130			K	7.10.94	548	0	–					
384	H4	22098			K	7.10.94	474	0	–					
385	H4	22016			K	7.10.94	658	1	(2)					100
386	H4	21896			K	7.10.94	520	1	(2)					100
387	H4	21928			K	7.10.94	436	1	$9,0 \times 10^2$	95				5
388	H4	22060			B	11.10.94	348	1	$3,8 \times 10^3$	60				40
389	H4	22128			B	11.10.94	272	1	$3,0 \times 10^4$	90		10		
390	H4	22114			B	11.10.94	319	1	$5,0 \times 10^1$	100				

Tabelle 27: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiernr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
391	H4	22124			B	11.10.94	403	1	$1,2 \times 10^4$		80			20
392	H4	22090			B	11.10.94	423	1	$8,5 \times 10^4$		30		30	40
393	H4	22038			K	11.10.94	570	1	$3,5 \times 10^2$		70		30	
394	H4	22040			K	11.10.94	439	1	$1,5 \times 10^2$				100	
395	H4	22014			K	11.10.94	466	1	$3,0 \times 10^2$					100
396	H4	22044			K	11.10.94	397	1	(2)					100
397	H4	22012			K	11.10.94	464	0	–					
398	H4	22036			K	11.10.94	389	0	–					
399	H4	22058	1550	19,50	B	17.10.94	312	1	$1,8 \times 10^3$		75			25
400	H4	22100	1500	24,50	B	17.10.94	374	1	$6,7 \times 10^3$		100			
401	H4	22088	1700	28,00	B	17.10.94	554	1	$1,2 \times 10^3$	60	40			
402	H4	22108	1700	19,50	B	17.10.94	180	1	$1,9 \times 10^4$		40			60
403	H4	22118	1650	18,50	B	17.10.94	310	1	$2,1 \times 10^4$		30	30	10	30
404	H4	22048	1500	30,00	K	17.10.94	444	0	–					
405	H4	22132	1400	28,50	K	17.10.94	288	0	–					
406	H4	22122	1600	28,50	K	17.10.94	370	0	–					
407	H4	22126	1700	29,00	K	17.10.94	364	0	–					
408	H4	21952	1600	25,00	K	17.10.94	409	0	–					
409	H4	21932	1550	30,00	K	17.10.94	490	0	–					
410	H4	22070	1550	25,83	B	21.10.94	360	1	$3,3 \times 10^5$		100			
411	H4	21950	1700	30,00	B	21.10.94	424	1	$1,6 \times 10^5$		75	25		
412	H4	22062	1550	23,33	B	21.10.94	446	1	$9,1 \times 10^4$		100			
413	H4	21948	1650	21,63	B	21.10.94	385	1	$2,3 \times 10^5$		100			
414	H4	22096	1500	29,17	B	21.10.94	404	1	$2,7 \times 10^5$		100			
415	H4	22120	1700	34,17	K	21.10.94	671	0	–					
416	H4	22130	1500	31,25	K	21.10.94	484	1	$1,5 \times 10^3$		33			66
417	H4	22098	1500	31,67	K	21.10.94	449	0	–					
418	H4	22016	1700	33,75	K	21.10.94	767	0	–					
419	H4	21896	1700	26,67	K	21.10.94	614	0	–					
420	H4	21928	1650	26,88	K	21.10.94	608	0	–					
421	H4	22060	1550	22,14	B	25.10.94	362	1	$3,5 \times 10^5$		95			5
422	H4	22128	1650	19,64	B	25.10.94	464	1	$1,5 \times 10^3$		95			5
423	H4	22114	1600	24,29	B	25.10.94	378	1	$2,6 \times 10^5$		100			
424	H4	22124	1500	23,57	B	25.10.94	478	1	$5,7 \times 10^5$		100			
425	H4	22090	1700	23,57	B	25.10.94	490	1	$3,5 \times 10^5$		100			
426	H4	22038	1500	33,21	K	25.10.94	600	0	–					
427	H4	22040	1650	33,57	K	25.10.94	470	1	(2)					100
428	H4	22014	1700	33,57	K	25.10.94	350	1	(2)					100
429	H4	22044	1700	35,71	K	25.10.94	648	0	–					
430	H4	22012	1700	35,71	K	25.10.94	610	0	–					
431	H4	22036	1550	30,00	K	25.10.94	386	1	$3,5 \times 10^3$		70			30
442	H5	22460			B	3.11.94	323	1	$3,7 \times 10^3$		100			
443	H5	22414			B	3.11.94	396	1	$1,0 \times 10^5$		30		50	20
444	H5	22348			B	3.11.94	210	1	$4,9 \times 10^4$		60			40
445	H5	22482			B	3.11.94	326	1	$5,6 \times 10^3$	5	40		30	25
446	H5	22508			B	3.11.94	290	1	$6,8 \times 10^3$		40		30	30

Tabelle 28: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiennr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
447	H5	22416			K	3.11.94	370	0	–					
448	H5	22418			K	3.11.94	387	0	–					
449	H5	22276			K	3.11.94	336	0	–					
450	H5	22250			K	3.11.94	177	0	–					
451	H5	22582			K	3.11.94	381	0	–					
452	H5	22564			K	3.11.94	319	1	$4,0 \times 10^2$				100	
453	H5	22586			B	7.11.94	541	1	$9,2 \times 10^4$		100			
454	H5	22542			B	7.11.94	489	1	$9,0 \times 10^2$					100
455	H5	22574			B	7.11.94	569	1	$4,7 \times 10^4$		80	10	10	
456	H5	22430			B	7.11.94	497	1	$3,6 \times 10^4$		100			
457	H5	22506			B	7.11.94	369	1	$4,0 \times 10^4$		90			10
458	H5	22340			K	7.11.94	478	0	–					
459	H5	22252			K	7.11.94	494	0	–					
460	H5	22454			K	7.11.94	404	0	–					
461	H5	22358			K	7.11.94	564	0	–					
462	H5	22452			K	7.11.94	361	0	–					
463	H5	22528			K	7.11.94	277	1	(2)					100
464	H5	22568			B	11.11.94	445	1	$2,2 \times 10^3$	10	20		50	20
465	H5	22534			B	11.11.94	444	1	$2,0 \times 10^3$	40	10			50
466	H5	22426			B	11.11.94	594	1	$5,0 \times 10^2$		100			
467	H5	22366			B	11.11.94	586	0	–					
468	H5	22406			B	11.11.94	538	1	$4,0 \times 10^2$		100			
469	H5	22562			K	11.11.94	503	0	–					
470	H5	22484			K	11.11.94	406	0	–					
471	H5	22342			K	11.11.94	531	0	–					
472	H5	22360			K	11.11.94	650	0	–					
473	H5	22572			K	11.11.94	680	0	–					
474	H5	22548			K	11.11.94	420	0	–					
475	H5	22460	1550	21,48	B	20.11.94	291	1	$7,1 \times 10^5$	40	50	10		
476	H5	22414	1600	22,59	B	20.11.94	358	1	$2,6 \times 10^4$	70	30			
477	H5	22348	1550	18,89	B	20.11.94	346	1	$5,0 \times 10^5$	70	30			
478	H5	22482	1600	20,77	B	20.11.94	341	1	$1,7 \times 10^5$	70	30			
479	H5	22508	1600	14,62	B	20.11.94	366	1	$3,1 \times 10^5$	40	30	30		
480	H5	22416	1650	26,67	K	20.11.94	435	0	–					
481	H5	22418	1500	29,26	K	20.11.94	418	0	–					
482	H5	22276	1400	21,85	K	20.11.94	321	0	–					
483	H5	22250	1700	21,48	K	20.11.94	568	0	–					
484	H5	22582	1500	35,93	K	20.11.94	435	1	$7,5 \times 10^3$		100			
485	H5	22564	1450	29,26	K	20.11.94	359	1	$5,5 \times 10^3$		100			
486	H5	22586	1450	20,97	B	24.11.94	518	1	$3,2 \times 10^6$	30	20	40		10
487	H5	22542	1500	23,33	B	24.11.94	258	1	$2,5 \times 10^6$	70	30			
488	H5	22574	1600	21,67	B	24.11.94	394	1	$3,2 \times 10^6$	50	20	20		10
489	H5	22430	1550	22,26	B	24.11.94	372	1	$1,5 \times 10^6$	45	25	25		5
490	H5	22506	1550	18,06	B	24.11.94	314	1	$5,8 \times 10^6$	65	30			5
491	H5	22340	1500	24,52	K	24.11.94	425	0	–					
492	H5	22252	1700	23,39	K	24.11.94	719	0	–					

Tabelle 29: Rohdaten aus den Hauptuntersuchungen H1 - H5 (Forts.; Legende: siehe Tabelle 22).

Nr.	Unt.	Tiernr.	GewE	Znm/T	Hlt.	UDatum	Kot	DG	OpG	Int.	Flav.	Mag.	Med.	Perf.
493	H5	22454	1600	28,55	K	24.11.94	429	0	–					
494	H5	22358	1700	26,29	K	24.11.94	442	0	–					
495	H5	22452	1600	31,13	K	24.11.94	499	1	(2)					100
496	H5	22528	1400	28,87	K	24.11.94	436	0	–					
497	H5	22568	1500	22,06	B	28.11.94	230	1	$8,2 \times 10^5$	45	50			5
498	H5	22426	1600	23,43	B	28.11.94	283	1	$1,4 \times 10^6$	40	60			
499	H5	22366	1650	21,43	B	28.11.94	163	1	$6,4 \times 10^5$	40	50	5		5
500	H5	22406	1400	29,14	B	28.11.94	462	1	$5,1 \times 10^5$	40	60			
501	H5	22562	1600	35,14	K	28.11.94	598	0	–					
502	H5	22484	1500	29,41	K	28.11.94	363	0	–					
503	H5	22342	1700	29,43	K	28.11.94	397	0	–					
504	H5	22360	1700	32,29	K	28.11.94	560	0	–					
505	H5	22572	1500	37,65	K	28.11.94	528	0	–					
506	H5	22548	1550	40,59	K	28.11.94	641	0	–					

9.5 Dosierungsempfehlungen und Strukturformeln einiger Antikokzidien

Für Kaninchen als bedeutende „minor species“, also Tierarten mit kleineren Arzneimittelmärkten, sind nur bei wenigen Wirkstoffen Rückstandshöchstwerte (maximum residue limits, MRL; KLUGE u. UNGEMACH 2000) festgelegt und damit zur Anwendung zugelassen. Viele Antiparasitika sind für Kaninchen nur im Rahmen der Umwidmung verfügbar, eine Abgabe ist nur noch im Rahmen einer regelmäßigen Bestandsbetreuung möglich (UNGEMACH 2003). Da sich Umwidmungen auf Behandlungen einzelner oder weniger Tiere in Ausnahmefällen beziehen, sollte eine Arzneimittelversorgung großer Tierbestände nicht auf diesem Weg erfolgen. Es gibt allerdings Bestrebungen seitens der EU-Kommission, die Festlegung von Rückstandshöchstmengen bei „minor species“ zu erleichtern. Hiermit soll nicht zuletzt dem angesichts von Therapielücken denkbaren illegalen Einsatz anderer Arzneimittel mit ihren negativen Folgen für die Verbraucher begegnet werden. Tierartliche Besonderheiten des Kaninchens, insbesondere die Zäkotrophie, können zu verlängerter Adsorption von Wirkstoffen führen und müssen bei der Festsetzung von Wartezeiten berücksichtigt werden (ANÁDON u. MARTÍNEZ-LARRAÑAGA 2000).

In Tabelle 30 sind die Dosierungen von Präparaten aus den im Textteil der Arbeit zitierten Publikationen angeführt. Die Nennung erfolgt ungeachtet einer arzneimittelrechtlichen oder futtermittelrechtlichen Zulassung in den EU-Mitgliedsstaaten und der Schweiz. Die Übersicht soll der Orientierung dienen und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die angeführten Dosierungen sind im Einzelfall zu prüfen. Soweit Substanzen als Futterzusatzstoffe zur Anwendung bei Kaninchen zugelassen sind (Metichlorpindol, Robenidin, Salinomycin), ist die in den entsprechenden Richtlinien genannte Dosierung aufgeführt.

Tabelle 30: Dosierung einiger Antikokzidien bei Kaninchen (nach EUROPÄISCHE GEMEINSCHAFT 1970; FITZGERALD 1972; COUDERT 1981; JOYNER u. Mitarb. 1983; LEBAS u. Mitarb. 1986; PEETERS 1988; COUDERT u. Mitarb. 1989; ANÁDON u. MARTÍNEZ-LARRAÑAGA 2000; ROMMEL u. Mitarb. 2000; STEUBER u. KROKER 2002)

Präparat	Handelsname (Hersteller/Vertrieb)	Dosierung ^a im Trinkwasser	Futtermittel	Zulassung als Tierarzneimittel	Bemerkung
Sulfaquinoxalin ^b	Sulfaquinoxalin (Animedica)	1000 mg/l	250 mg/kg	A, D	Therapie Darmkokzidiose; im Futter gegen <i>E. stiedai</i>
Sulfaquinoxalin/ Diaveridin ^b	Darvisul T [®] (Essex)			D	Niedrigere Dosierung als bei Einzelsubstanz möglich
Sulfaquinoxalin/ Pyrimethamin ^b	Sulka F [®] (Lohmann Animal Health)		80 - 100 mg/kg	(nur bei anderen Tierarten)	
Sulfadimethoxin ^b	(verschiedene)	500-700 mg/l		A, D, CH	Therapeutische Dosis
Sulfachlorpyrazin ^b	z.B. Esb3 [®] (Novartis, Lohmann)	1000 mg/l	2000 mg/kg	(nur beim Geflügel)	Therapeutische Dosis
Formosulfathiazol	Formo-Cibazol [®] , Socetyl [®] (Novartis)		500-800 mg/kg	A, D, CH	Therapeutische Dosis
Decoquinat	Decox [®] (Merial, Rhone Poulenc)		160 mg/kg	(nur bei Hühnern)	
Methylbenzoquat 20 %	Statyl [®] (Dow Chemical)		20 mg/kg		
Amprolium ^c	Amprol [®] (Merial)		200 mg/kg	(nur bei anderen Tierarten)	
Amprolium ^c 25 %/ Ethopabat 1,6 %	Pancosin [®] (Merck Sharp & Dohme)		200 mg/kg	(nur beim Geflügel)	
Clopidol (Metichlor- pindol 25 %)	Coyden [®] (Merial, Rhone Poulenc)		200 mg/kg	(nur bei anderen Tierarten)	Zugelassen als Futterzu- satzstoff
Clopidol 20 %/ Me- thylbenzoquat 1,67 %	Lerbek [®] (Merial, Rhone Poulenc)		200-300 mg/kg	CH	Dosierung bezogen auf Wirkstoffanteil; Wartezeit 5d
Monensin	Coban [®] (Eli Lilly)		50 mg/kg	(nur bei anderen Tierarten)	
Lasalocid	Avatec [®] (Hoffmann- La Roche, Merial)		80 mg/kg	(nur bei anderen Tierarten)	Stoppt nicht <i>E.-intestinalis</i> - Vermehrung
Salinomycin	Sacox [®] (Hoechst)		20 - 25 mg/kg		Zugel. als Futterzusatz- stoff; wirksam bei 25 mg/kg
Narasin	Monteban [®] (Eli Lilly)		8 - 12 mg/kg	(nur bei Hühnern)	Wg. Toxizität unbenutzbar
Diclazuril	Clinacox [®] (Janssen)		1 mg/kg	(nur bei anderen Tierarten)	
Toltrazuril	Baycox [®] (Bayer)	25 mg/l		(nur bei anderen Tierarten)	Zwei Behandlungen, nach 5d wiederholen
Robenidin	Cycostat [®] , Ro- benz [®] (Cyanamid)		50 - 66 mg/kg		Zugelassen als Futterzu- satzstoff; Wartezeit 5d
^a Dosierungen bezogen auf eine tägliche Wasseraufnahme von 100 - 150 g je KG Körpergewicht, bei höherer Aufnahme (heiße Witterung, trächtige Zibben) müssen Konzentrationen entsprechend herabgesetzt werden					
^b Sulfonamide nicht bei trächtigen Zibben anwenden					
^c Zulassung erloschen					

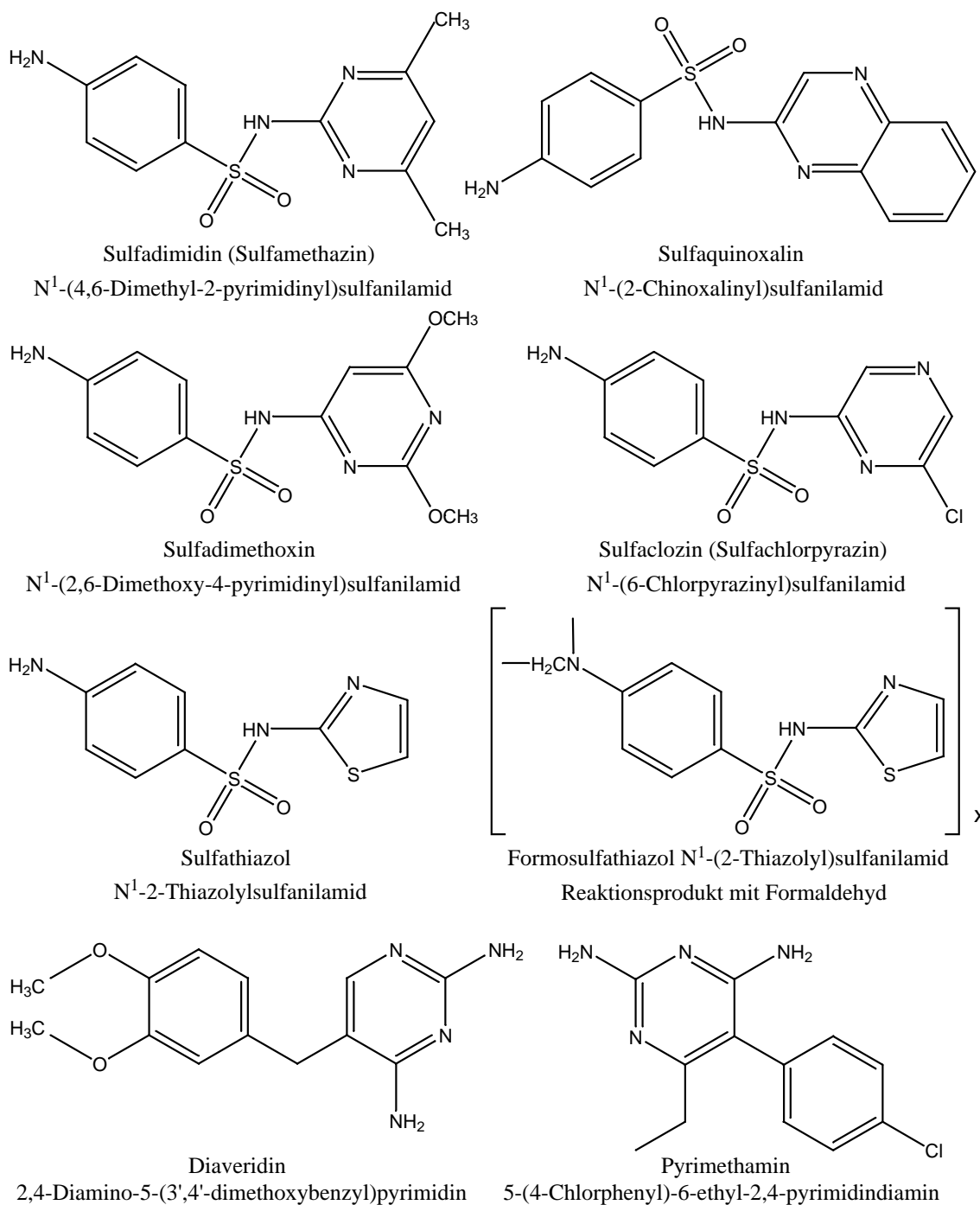


Abb. 24: Strukturformeln der Sulfonamide Sulfadimidin, Sulfaquinoxalin, Sulfadimethoxin, Sulfaclozin, Formosulfathiazol und der Dihydrofolsäure-Reduktase-Hemmstoffe Diaveridin und Pyrimethamin

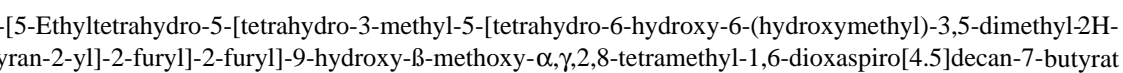
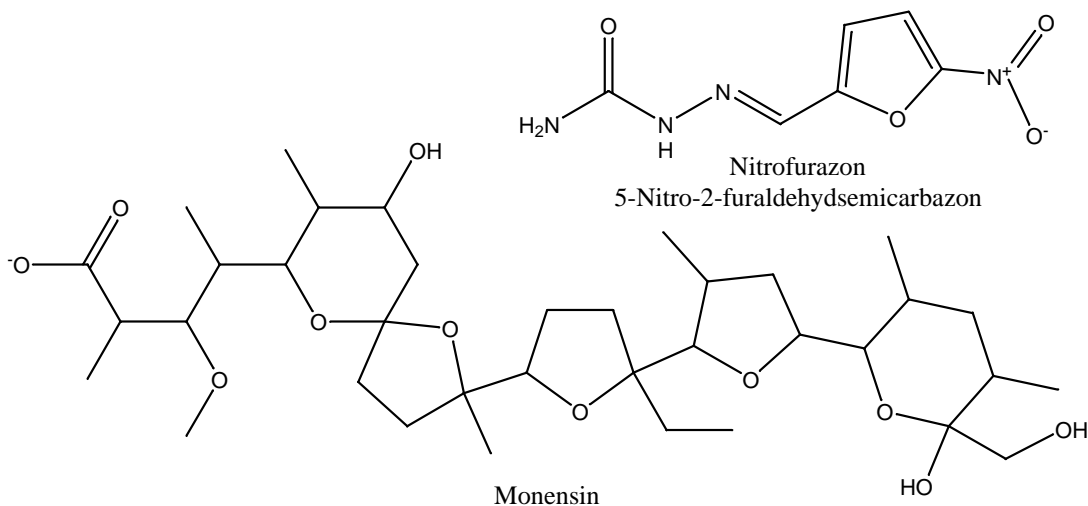
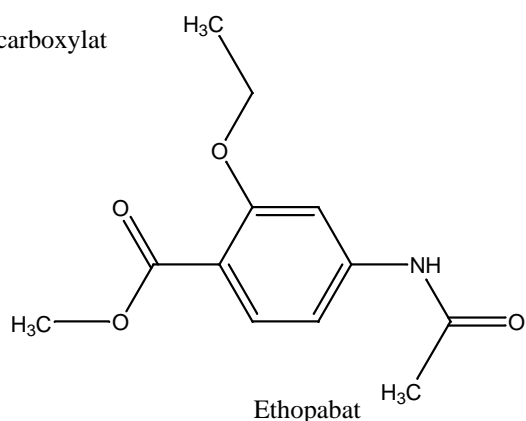
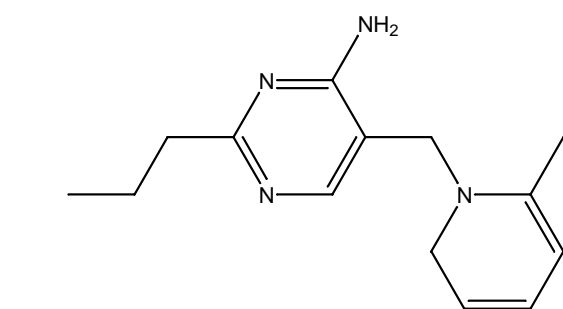
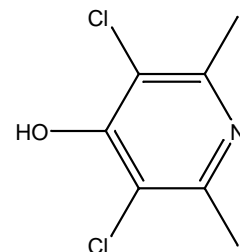
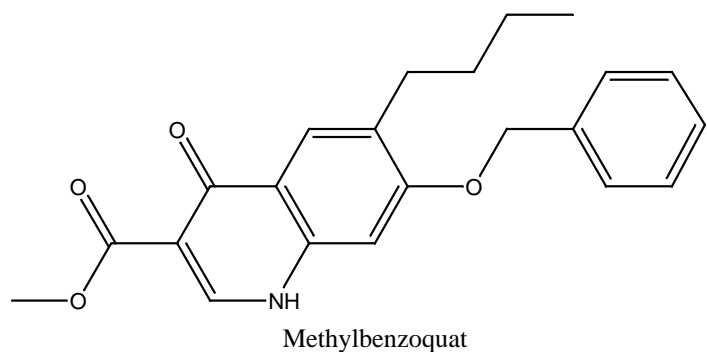
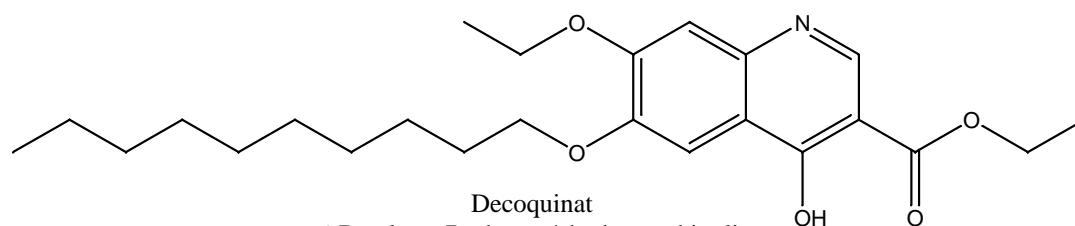
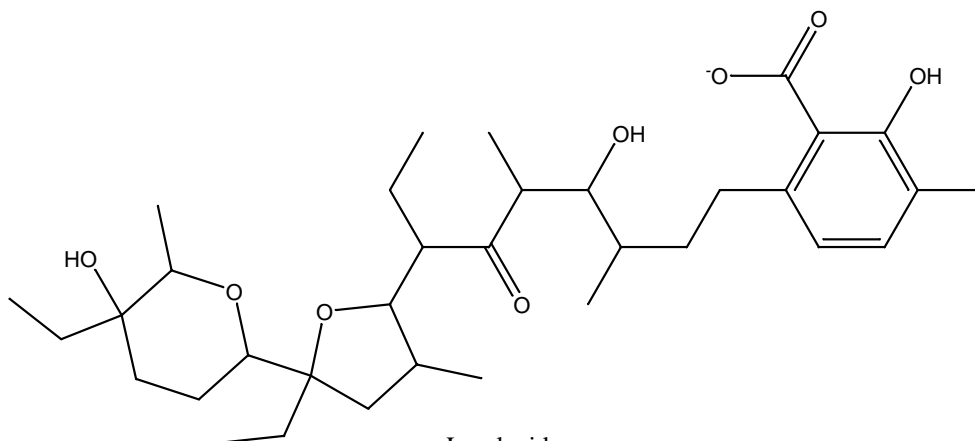
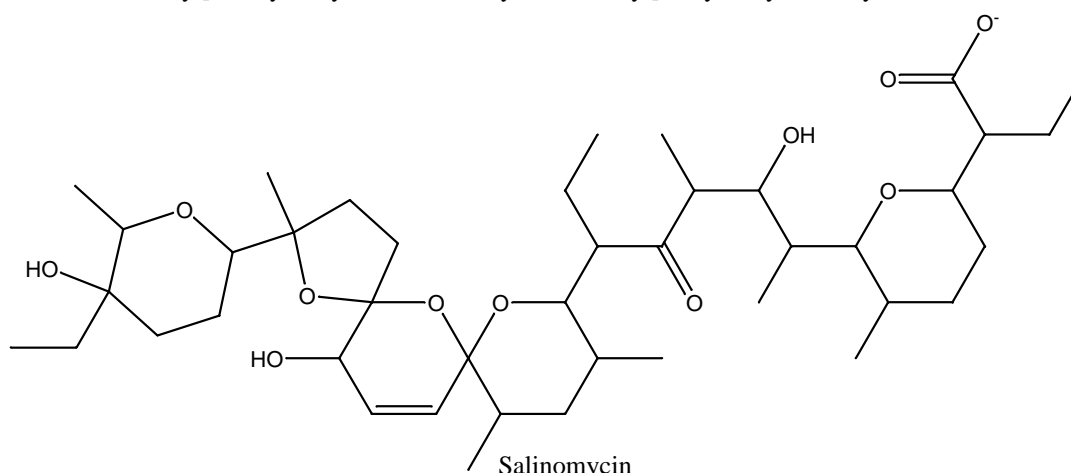


Abb. 25: Strukturformeln der 4-Hydroxychinolone Decoquinate und Methylbenzoate, der Pyridin- und Pyrimidin-derivate Amprolium und Clopidol, des Folsäureantagonisten Ethopabate, von Nitrofurazon sowie des Ionophors Monensin



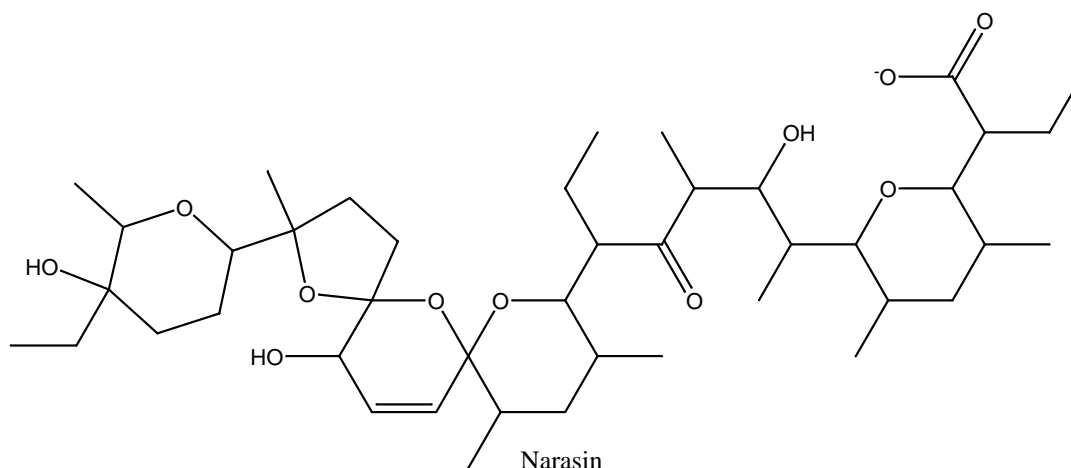
Lasalocid

6-[7R-[5S-Ethyl-5-(5R-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6S-methyl-2H-pyran-2R-yl)tetrahydro-3S-methyl-2S-furanyl]-4S-hydroxy-3R,5S-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoat



Salinomycin

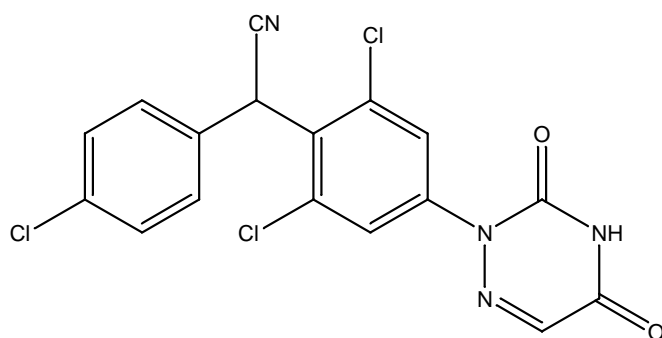
($\alpha\beta, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 6\alpha$)- α -Ethyl-6-[5-[5-(5 α -ethyltetrahydro-5 β -hydroxy-6 α -methyl-2H-pyran-2 β -yl)-3'' $\alpha, 4, 4'', 5, 5''\alpha, 6''$ -hexahydro-3' β -hydroxy-3' $\beta, 5\alpha, 5''\beta$ -trimethylspiro]furan-2(3H),2'-[2H]pyran-6'(3'H),2''-[2H]pyran]6'' α -yl]2 α -hydroxy-1 $\alpha, 3\beta$ -dimethyl-4-oxoheptyl]-tetrahydro-5-methyl-2H-pyran-2-acetat



Narasin

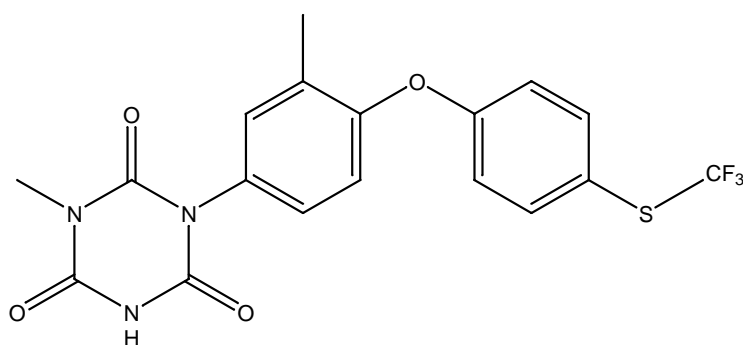
($\alpha\beta, 2\beta, 3\alpha, 5\alpha, 6\alpha$)- α -Ethyl-6-[5-[5-(5 α -ethyltetrahydro-5 β -hydroxy-6 α -methyl-2H-pyran-2 β -yl)-3'' $\alpha, 4, 4'', 5, 5''\alpha, 6''$ -hexahydro-3' β -hydroxy-3' $\beta, 5\alpha, 5''\beta$ -trimethylspiro]furan-2(3H),2'-[2H]pyran-6'(3'H),2''-[2H]pyran]6'' α -yl]2 α -hydroxy-1 $\alpha, 3\beta$ -dimethyl-4-oxoheptyl]-tetrahydro-3,5-dimethyl-2H-pyran-2-acetat

Abb. 26: Strukturformeln der ionophoren Polyäther Lasalocid, Salinomycin und Narasin



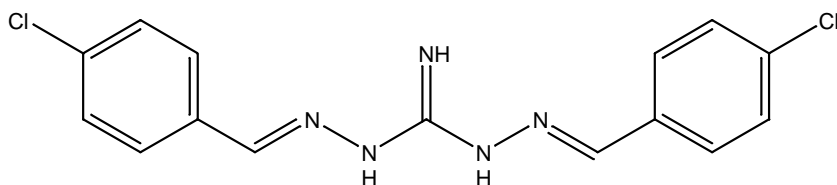
Diclazuril

4-Chlorophenyl-[2,6-dichlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2-yl)phenyl]acetonitril



Toltrazuril (Bay Vi 9142)

1-Methyl-3-[3-methyl-4-[4-[(trifluormethyl)thio]phenoxy]phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion



Robenidin

1,3-Bis[(p-chlorbenzyliden)amino]-guanidin

Abb. 27: Strukturformeln der Triazinderivate Diclazuril und Toltrazuril sowie des Guanidins Robenidin

9.6 Schematische Zeichnungen von Kokzidien des Kaninchens der INRA Tours

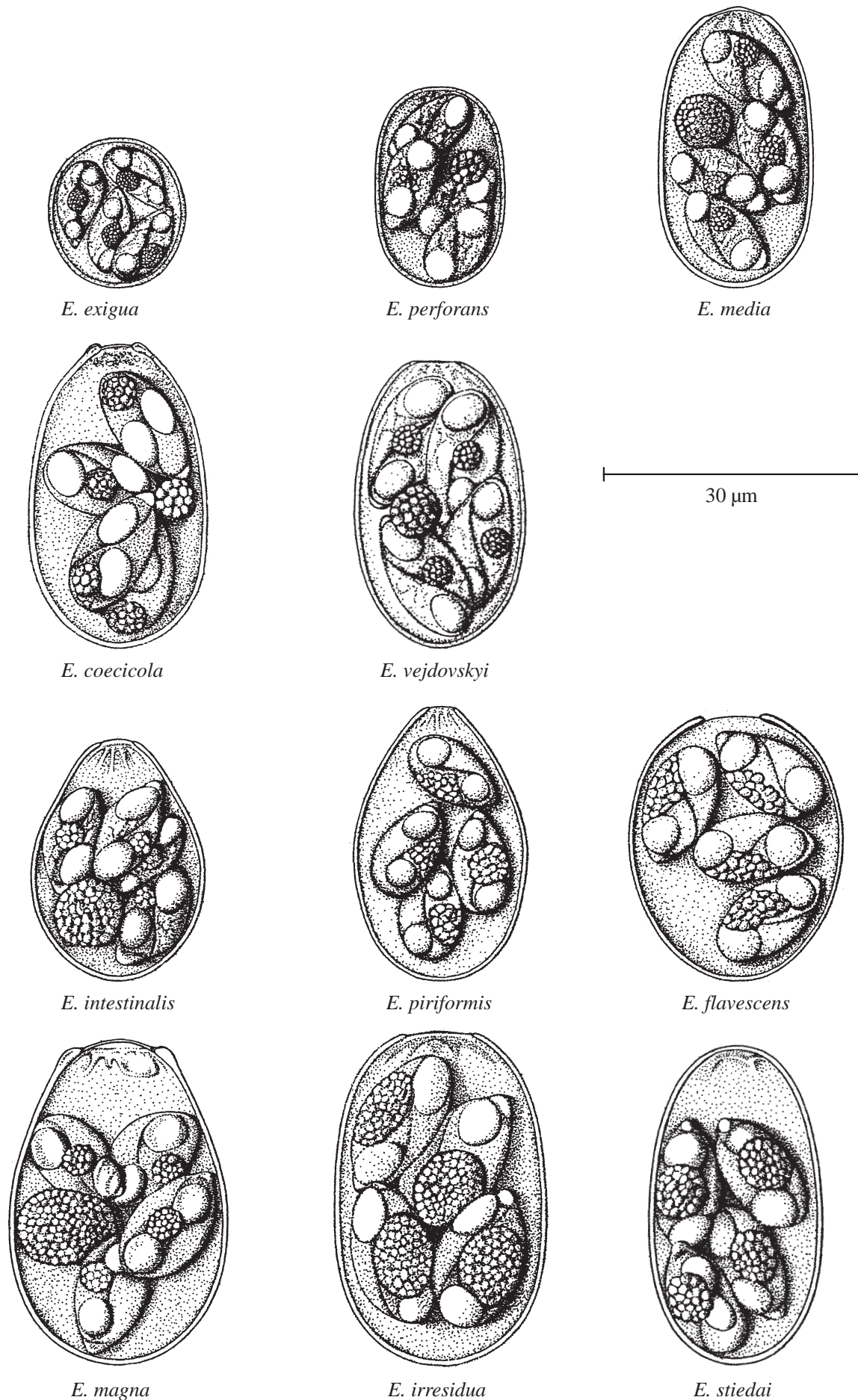
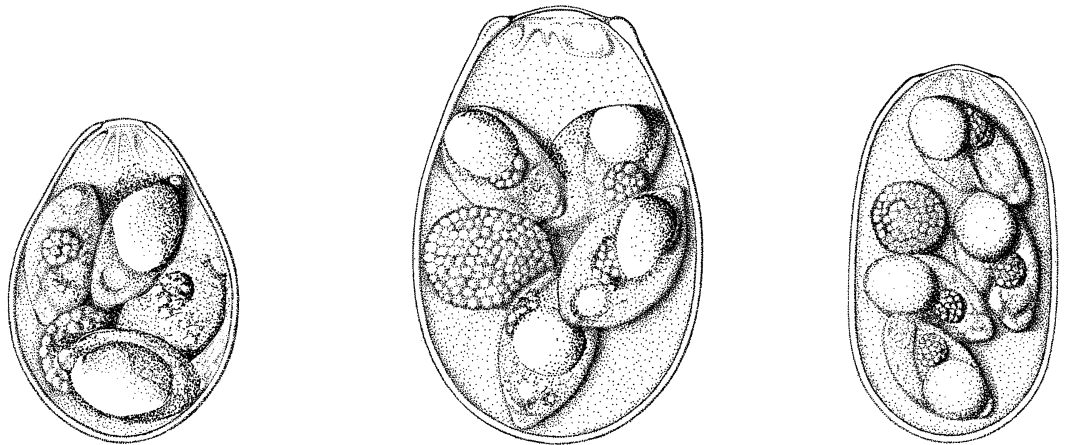


Abb. 28: Oozysten von Kokzidien des Kaninchens. Die Abmessungen stellen Mittelwerte aus je 200 Messungen an in Reinkultur isolierten Wildstämmen dar (abgedruckt mit freundlicher Genehmigung der Station de pathologie aviaire et parasitologie, INRA, Centre de recherches de Tours).



E. intestinalis, INRA 87.20

E. magna, INRA 89.04

E. media, INRA 91.31

30 µm

Abb. 29: Oozysten frühreifer Linien von Kokzidien des Kaninchens. Bei der frühreifen Linie von *E. intestinalis* enthalten die Oozysten unterschiedliche Sporozysten: je zwei Sporozysten enthalten ein großes Hyalinkörperchen. Ein solches ist in den übrigen beiden Sporozysten nicht feststellbar. Oozysten der frühreifen Linien von *E. magna*, *E. media* und *E. coecicola* (nicht abgebildet) enthalten vier identische Sporozysten. Jede von ihnen enthält ein großes, frei in der Matrix der Sporozyste liegendes Hyalinkörperchen (ECKERT u. Mitarb. 1995). Die genaue Position der Hyalinkörperchen bei frühreifen Linien von *E. magna* und *E. media* ist nur mit elektronenmikroskopischer Darstellung zu ermitteln. Mit dieser Methode lassen sich große Hyalinkörperchen sowohl außerhalb als auch in einem von zwei Sporozoiten einer Sporozyste feststellen (PAKANDL u. Mitarb. 2001). Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Station de pathologie aviaire et parasitologie, INRA, Centre de recherches de Tours.

9.7 Bisherige Veröffentlichungen

KÜHN, T., B. ILLGEN, R. PFISTER, M. ROMMEL (1995):

Untersuchungen zur Kokzidienbelastung bei Kaninchen in verschiedenen Haltungsbedingungen. 33. Tagung d. Ges. f. Versuchstierkde. GV-SOLAS, Aachen 1995, Ber., 58

KÜHN, T., B. ILLGEN, R. PFISTER, M. ROMMEL (1995):

Untersuchungen zur Kokzidienbelastung bei Kaninchen in verschiedenen Haltungssystemen. Hygiene im kleinen Tierbetrieb. Fortbildungstagung d. Schweiz. Ges. f. Versuchstierkde. SGV, Mittelhäusern/ Bern 1995, Ber., 10

Danksagung

Mein hervorragender Dank gebührt Herrn Dr. R. Pfister, Novartis AG und Frau Dr. Dr. B. Illgen-Wilcke, vormalis Ciba-Geigy AG für die Idee, die tiergerechte Bodenhaltung von Kaninchen wissenschaftlich untersuchen zu lassen, und für die während des Projekts großzügig gewährte materielle Unterstützung.

In gleichem Maß bin ich Herrn Prof. em. Dr. M. Rommel und Herrn Prof. Dr. A. Dauschies zu Dank verpflichtet für ihr außergewöhnliches Engagement bei der nicht einfach zu realisierenden Betreuung dieser externen Arbeit, welches ihre Durchführung überhaupt ermöglicht hat.

Il m'est agréable de remercier M. P. Coudert, Docteur Vétérinaire (PhD), Directeur de Recherche à l'INRA, qui a bien voulu m'initier à l'étude des coccidies du Lapin et corriger mon travail. Je remercie également M. D. Licois et Mme F. Drouet-Viard pour leurs conseils.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. Guenther Mattern, Novartis AG und Herrn Prof. Dr. em. Hans-Hasso Frey für ihre Unterstützung bei der systematischen Gliederung gängiger Antikokzidien.

Darüberhinaus danke ich Herrn Dr. Walter Kremers, vormalis Novartis AG für seine intensive Beratung bei der statistischen Auswertung und graphischen Darstellung der erhobenen Daten. In dieser Hinsicht bin ich auch Herrn Prof. Peter Kuhbier vom Institut für Ökonometrie und Statistik der Freien Universität Berlin zu großem Dank verpflichtet, der mich stets unbürokratisch in drängenden Fragen beriet, ohne daß es je Kommunikationsprobleme zwischen Fachwissenschaft und Statistik gegeben hätte.

Des weiteren danke ich Herrn Ernst Stohler, vormalis Ciba-Geigy AG, für seine tatkräftige Unterstützung während und nach den Untersuchungsreihen sowie Herrn Urs Schächtele, Frau Yvonne Kunz und allen weiteren in der Ciba-Geigy VTH Tätigen für ihre Mithilfe während der praktischen Arbeiten.

Herrn Dr. K.-D. Schulz und Herrn Rehm von der Dr. Karl Thomae GmbH danke ich für ihre bereitwillige Kooperation in allen die eingesetzten Kaninchen betreffenden Fragen.

Herrn Dr. Jürgen Esslinger danke ich sehr herzlich für die ausführlichen Gespräche und seine Ratschläge zur Durchführung der Untersuchungen auf *E. coli*.

Frau Dr. Brigitte Braschler und Herrn Dr. habil. Samuel Zschokke vom Institut für Natur-, Landschafts- und Umweltschutz der Universität Basel, Herrn Dr. Werner Nicklas, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Herrn Dr. Ed Palmer, Labor für Transplantationsimmunologie der Universitätsklinik Basel, Herrn Dr. Michal Pakandl, Institut für Parasitologie der Tschechischen

Akademie der Wissenschaften, Ceske Budejovice, Herrn Prof. Dr. Rolf Schuster, vormals Institut für Parasitologie und Internationale Tiergesundheit der Freien Universität Berlin sowie Herrn Dr. Hans-Dieter Sedlmaier, Studiendirektor in Berlin, danke ich für ihre engagierten fachlichen Ratschläge zu Teilaspekten dieser Arbeit.

Ich danke auch den Bibliothekarinnen und Bibliothekaren des Schweizerischen Tropeninstituts in Basel, der Tierärztlichen Hochschule Hannover und des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin für ihre unermüdliche und in dringlichen Fällen sehr unbürokratische Unterstützung bei der Literaturbeschaffung.

Je remercie M. Étienne Zundel, Docteur Vétérinaire, d'un conseil inestimable concernant la recherche bibliographique.

Dem Philologen Herrn Dieter Szabo in Lörrach danke ich für seine Hinweise zu grammatischen Zweifelsfällen.

Schließlich danke ich dem Grafiker Herrn Martin Egle in Furtwangen für die ansprechende Gestaltung einiger nach meinen Entwürfen angefertigter Schemata.